

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Über den Einfluß von Blutserum des Empfängertieres auf Homoiohauttransplantate bei Meerschweinchen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Monika Knickenberg
aus Duisburg

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

**Über den Einfluß von Blutserum
des Empfängertieres
auf Homoiohauttransplantate bei
Meerschweinchen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Monika Knickenberg
aus Duisburg

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 8.5.1967

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof.Dr.med. et med.dent. H.Heuser

Referent: Prof.Dr.med. H.J.Streicher

Korreferent: Prof.Dr.med. M. Schwaiger

G l i e d e r u n g

Seite

A 1)	Anwendungsmöglichkeiten der Homoiohaut- transplantation	1
2)	Historisches der Homoiohauttransplantation	1
3)	Histologische Veränderungen bei der Homoio- hauttransplantation des Meerschweinchens	3
4)	Ursachen des Mißerfolgs der Homoiohaut- transplantation	4
5)	Vorbehandlung des Homoiohauttransplantates	7
6)	Autologes, homologes und heterologes Serum als Aufbewahrungsmedium für Auto- und Homoio- hauttransplantate	8
B 1)	Fragestellung der Arbeit	12
2)	Methodik	13
a)	Durchführung der Versuche	13
b)	Gruppeneinteilung der Versuchstiere	17
3)	Ergebnisse	18
a)	Makroskopische Beobachtungen	18
b)	Mikroskopische Beobachtungen	22
c)	Tabellen der Transplantationshistologie	42
C	Diskussion	46
D	Zusammenfassung	52
	Bildtafeln	
	Literatur	
	Anhang	

(A)

1) Anwendungsmöglichkeiten der Homoiohauttransplantation

Obwohl die Homoiohauttransplantation so gut wie immer zum Scheitern verurteilt ist, hat sie ihren Sinn in der modernen Chirurgie keineswegs verloren. BROWN (26) führte sie allgemein 1942 wieder als Notverband bei großen Oberflächenverlusten, ganz besonders bei über 50%igen Verbrennungen, ein. Der Wert der Hauthomoiotransplantation besteht darin, daß sie eine offene Wunde in eine geschlossene umwandelt. Damit ist die Abheilung der granulierenden Wunde mit ihrer chronischen Entzündung und ihrem steten Säfteverlust verbunden, ferner die Rückbildung des chronischen kollateralen Ödems und endlich die Ausmerzung jeglichen infektiösen Prozesses (3). MAURER (31) stellt nach klinischen Beobachtungen ebenfalls fest, daß die Fremdhaut einen besseren Infektionsschutz bietet als Antibiotika. Eine neue, nicht so häufige Indikation für die Hauthomoiotransplantation ist die Hämophilie. Muß ein großes subcutanes Hämatom eröffnet werden, so kann man die Blutung durch Auflegen eines Homoiohauttransplantates und der dadurch ausgelösten Thrombose zum Stehen bringen (26).

2) Historisches der Homoiohauttransplantation

Der erste schriftliche Bericht (1597) einer Hauthomoiotransplantation ist uns von Caspar TAGLIACCOZZI überkommen. Von diesem Professor der Anatomie und Medizin in Bologna sagt man, daß er die Transplantation zum ersten Mal auf eine wissenschaftliche Basis stellte. Er transplantierte einem Patienten eine Nase vom Arm eines Lastträgers. Als der Lastträger jedoch nach einigen Jahren starb, sei die Nase wieder abgefallen. Nach dieser uns etwas eigenartig anmutenden Urfahrung hat TAGLIACCOZZI nur noch Autotransplantate verwendet (26). Die ersten brauchbaren Beobachtungen auf dem

Gebiet der Hauthomiotransplantation stammen aus der Zeit um 1870 von REVERDIN, THIERSCH und SCHÖNE (2). Durch die nur kleinen Transplantate der Reverdin'schen Methode wurde das Problem der Fremdhauttransplantation zunächst nicht erkannt. Es wurde eine Fülle von Daueranheilungen berichtet, die sicher auf Täuschungen beruhen, weil bei sehr kleinen Hautplastiken das Transplantat manchmal vom Rande her vom Empfänger- gewebe unterwandert wird, ohne daß eine oberflächliche Nekrose eintritt (26). Histologische Beobachtungen wurden meist nicht gemacht. Um 1880 schlug die Welle der Begeisterung um. GIRDNER 1881 und BREWER 1882 mußten Mißerfolge verzeichnen, sowohl bei Leichenhautübertragungen als auch bei Transplantationen von amputierten Gliedern (45). DAVIS berichtete 1909 nochmals Daueranheilungen bei Blutgruppen- gleichheit von Spender und Empfänger (26), bis 1911 LEXER endgültig nachwies, daß Hauthomiotransplantationen günstig- stenfalls für drei Wochen scheinbar anheilen, um dann wieder abgestoßen zu werden (28). Die Gründe waren ihm unklar. Schon SCHÖNE 1912 wies darauf hin, daß es sich beim Unter- gang des Homiotransplantates um eine immunologische Reak- tion handeln müsse - aber erst 1943 hat MEDAWAR durch seine Untersuchungen diese Theorie (weiter unten näher erläutert) festigen können (33). Da die Hauthomiotransplantation zum Scheitern verurteilt war, ist sie erst seit BROWN 1942 wie- der als Notverband bei Schwerstverbrannten verwendet wor- den (26). Unter dieser Indikation kam es 1946 überraschender- weise zu einer Daueranheilung. WOLF übertrug sechs große Thierschlappen vom Vater auf einen 5 1/2 jährigen Sohn. Trotz verschiedener Blutgruppen von Spender und Empfänger heilte die Haut ein und wies die Merkmale einer geglückten Homoiohauttransplantation auf: Haut-Teint, Haarfarbe, Cha- rakteristika der Hautzeichnung des Transplantates müssen er- halten bleiben (2). Unter diesen Gesichtspunkten sind bisher vier weitere Daueranheilungen beobachtet worden (26). Es handelt sich bei den genannten Fällen meist um Blutgruppen- gleichheit und nahe Verwandtschaft. LEXERs Ansicht, daß je- des Homoiohauttransplantat abgestoßen wird, trifft nach die- sen Berichten nicht mehr ganz zu, weil es sich hier um wirk- lich wissenschaftlich begründete Erfolge handelt. Die Gründe

für jene Ausnahmefälle sind bis heute noch nicht vollständig geklärt.

3) Histologische Veränderungen bei der Homoiohauttransplantation des Meerschweinchens

Ein Hauthomoiotransplantat verhält sich in den ersten sechs Tagen genauso wie ein Autotransplantat. Das erste Stadium der Einheilung ist eine exsudative Phase. Aus dem serofibrinösen Exsudat bildet sich nach wenigen Stunden ein Fibrinnetz zwischen Transplantat und Wundgrund. In dieses Fibrinnetz wandern Erythrocyten und weiße Blutkörperchen aus den Empfängerblutgefäßen ein (emigrative Phase). Schon bald sprossen Gefäße in das Transplantat ein und verbinden sich mit Resten der Transplantatblutgefäße, die zum Teil schon am 2. Tag durchgängig sind (2). E.M. SPARROW (41), die speziell Meerschweinchen-Homoiohauttransplantations-Versuche durchführte, machte vom 6.-8. Tag folgende histologischen Beobachtungen: "Die Mehrzahl der Transplantate weist eine akute entzündliche Reaktion auf und zeigt erhebliche ödematöse Erscheinungen. Die Epidermis ist sehr hyperplastisch. In den tiefen Schichten der Dermis und im Transplantationsbett sieht man heftige Fibroblasten-Proliferationen. Die Dermis ist gut durchblutet, die Gefäße weit und mit Zellen angefüllt. Hauptsächlich perivascular liegen einige Rundzellen, während sich andererseits massenhaft Leukocyten direkt unter der Epidermis angesammelt haben." Zu diesem Zeitpunkt fand sich bei jedem dritten Tier kein Anhalt für einen epithelialen Untergang der Transplantate; in anderen begann er gerade. Jedoch bei zwölf von 29 Versuchen war die Abstoßung komplett oder sehr weit fortgeschritten. Die nachstehende Tabelle zeigt den Zustand des Epithels von 9 Ohrhauthomoiotransplantaten acht Tage nach der Transplantation

1	+++	
2	+++	
3	+++	+++ vollständig oder nahezu voll-
4	++	ständig erhalten
5	+	++ 25-75% erhalten
6	++	+ Spuren erhalten
7	+	0 kein Epithel erhalten
8	0	
9	+	

E.M.SPARROW behauptet, daß die Degenerationerscheinungen in den oberflächlichen Epidermisschichten beginnen; das zerstörte Oberflächenepithel wird von den tiefen Follikel-epithelzellen ersetzt. Dagegen stellte KÖHNLEIN, der menschliche Hauthomoiotransplantate beschreibt, fest, daß als erstes die Basalis degeneriert (26). Es folgen die histologischen Beobachtungen vom 10. Tag der Homoiohauttransplantate beim Meerschweinchen nach E.M.SPARROW: "Das gesamte Epithel ist massenhaft mit Rundzellen infiltriert und jedes lebende Element des Transplantates verfällt dem Untergang. Die Blutgefäße sind zerrissen, das begrenzende Endothel beginnt sich aufzulösen"(41). Die Gefäßveränderungen konnten EDGERTON und TAYLOR (26) auch in der Algire-Kammer (Beobachtungen der Gefäße im durchfallenden Licht) feststellen. Manche Forscher halten diese Methode für unphysiologisch und beobachteten deshalb die Radioaktivität über dem Homoiotransplantat nach Injektion von P^{32} . Schon nach sechs Tagen war die Radioaktivität über dem Transplantat geringer als über der normalen Haut, was auf die Gefäßzerstörungen hinweist (26). Bei E.M.SPARROWS Transplantationen sind zwölf von 29 Versuchen zwischen dem 6.-8. Tag zu Grunde gegangen. Die Überlebenszeit der restlichen Transplantate war sehr variabel, und zwar von 9-17 Tagen, bis auf eine Ausnahme, die 45 Tage erreichte. Neue Haare wurden in keinem der Homoiotransplantate gefunden.

4) Ursachen des Mißerfolgs der Homoiohauttransplantation

Homoiotransplantate, besser spricht man in diesem Fall von Isotransplantaten, zwischen einseitigen Zwilligen heilen

komplikationslos ein, weil monozygote Zwillinge genetisch identisch sind (5). Der Mißerfolg der Hauthomoiotransplantation muß also in dem genetischen Unterschied von Spender und Empfänger gesucht werden. Um dieses Problem zu lösen, haben sich verschiedene Theorien entwickelt.

1906 stellte Paul EHRLICH die Atrepsie-Theorie auf, nach der sich ein Gewebe nur aus körpereigener Flüssigkeit ernähren und somit überleben kann. Bei der freien Transplantation ist die körpereigene Ernährung nicht mehr gewährleistet - es kommt zur Nekrose. Diese Theorie muß heute für überholt angesehen werden, weil in Gewebekulturen die Zellen sogar in heterologem Serum lange Zeit lebensfähig geblieben sind (7).

MASSON brachte 1918 die Blutgruppentheorie zur Diskussion. Ihr Inhalt ist bis heute noch nicht geklärt, weil viele Untersuchungen dagegen sprechen (2; 6; 38), andererseits aber unter den genannten geglückten menschlichen Hauthomoiotransplantaten allein in drei Fällen Blutgruppengleichheit bestand (26).

Nach LOEB (1915) enthält jede Körperzelle individualspezifische, chemische Charakteristika, die genetisch bedingt sind - die sogenannten Individualfaktoren. Bei der Homoiotransplantation werden sie für den Empfänger zu Toxinen, der auf sie mit Lymphocyten- und Plasmazelleninfiltration reagiert. Die Lymphocyten zerstören dann das Transplantat. Diese Theorie spricht zwar für die lokale Lymphocyten- und Plasmazellenansammlung, aber erklärt keinen der Punkte, die auf die jetzt zu besprechende Antigen-Antikörper-Reaktion bei der Homoiotransplantation hinweisen.

1911 beobachtete SCHÖNE, daß Hauthomoiotransplantate schneller als gewöhnlich zu Grunde gehen, wenn der Empfänger vorher mit Heutextrakt vom Spender behandelt worden ist. Seit MEDAWAR dann außerdem 1943 das 2nd-set-Phänomen - das heißt: ein Zweittransplantat vom selben Spender wird schneller abgestoßen als das Ersttransplantat - entdeckte, hält man die Antigen-Antikörper-Reaktion allgemein für die Ursache des Mißerfolgs einer Homoiotransplantation. Es handelt sich um eine aktiv erworbene, individualspezifische Immunität, die dem verzögerten Typ einer Tuberkulinreaktion am

meisten ähnelt (15). Das Antigen wird in den Zellkernen und Mitochondrien des Transplantates produziert. Ob ein Aminosäure-Polysaccharid-Komplex wie bei den Blutgruppensubstanzen oder ein Desoxyribonucleoprotein die determinierende Gruppe darstellt, ist ungeklärt (38). Man nimmt an, daß das zellgebundene Antigen des Transplantates auf dem Lymphweg die regionalen Lymphknoten erreicht, dort von Makrophagen aufgenommen wird und in den Lymphoidzellen die Antikörperbildung anregt (30). Die wiederum zellgebundenen Antikörper (38) - deren Träger die Lymphocyten sind - gelangen auf dem inzwischen hergestellten Blutweg zum Transplantat. Bisher konnte man diese Antikörper aber leider nie direkt, sondern immer nur indirekt nachweisen. Die Antikörper zerstören ebenfalls ein Zweittransplantat, vom selben Spender, was nicht am Ort der Ersttransplantation implantiert wird. Es handelt sich also nicht um eine Lokalreaktion, sondern um eine Gesamtreaktion des Organismus (39). Neben dieser Antigen-Antikörper-Reaktion, die für den Untergang des Transplantates verantwortlich gemacht wird, induzieren weitere Antigene aus der Zellmembran und dem Cytoplasma der transplantierten Zellen die Produktion von humoralen Antikörpern im Empfänger. Diese teils hämagglutinierenden, hämolytischen, Leukocyten-agglutinierenden und zytotoxischen Antikörper konnten nachgewiesen werden (12; 39). Sie spielen aber keine Rolle für den Mißerfolg der Homoihauttransplantation.

Zusammenfassend kann man über die Theorie der Antigen-Antikörper-Reaktion sagen: es sprechen dafür

1. Die Latenzzeit (Zeit vom ersten Tag der Transplantation bis zum Beginn der Fremdeiweißzerstörung durch die gebildeten Antikörper).
2. Das Phänomen des Zweittransplantates.
3. Die Intensivierung der Homoiotransplantatreaktion durch Vorbehandlung mit Spenderzellen.
4. Die Immuntoleranz (während der immunologischen Unreife kann ein Individuum tolerant gegenüber Fremdeiweiß werden. Dies erklärt die Verlängerung der Überlebenszeit oder sogar die Daueranheilung eines Transplantates von der Mutter zum Kind und zwischen heterocygoten Zwillingen (39).

5. Die Immunoparalyse (26).

6. The Enhancement (42).

7. Die Tatsache, daß Hodgkin-Kranke Homoiotransplantate weitgehend tolerieren (25).

dagegen sprechen:

1. Der fehlende Nachweis der Antikörper.

2. Die lokalen Reaktionen um die Homoiotransplantation.

Um diesen letzten Punkt zu erklären, sagt man heute, daß bei der Homoiotransplantation die tuberkulinähnliche, anaphylaktische Immunität und unspezifische Entzündungsprozesse eine Rolle spielen. (Wer Weiteres über dieses noch keineswegs eindeutig erforschte Problem wissen möchte, sei auf KÖHNLEINS Monographie verwiesen, die in diesem Abschnitt hauptsächlich zu Rate gezogen worden ist (26).)

5) Vorbehandlung des Homoiotransplantates

Um die Überlebenszeit eines Homoiotransplantates zu verlängern, gibt es auf Grund der Theorie der Antigen-Antikörper-Reaktion drei Angriffspunkte: das Antigen (Transplantat), die Antikörperbildung im Empfänger und der Weg der beiden zueinander (8). Auf die letzten zwei Punkte kann in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden. Die folgende Tabelle zeigt, wie durch verschiedene Methoden versucht wurde, den Antigengehalt des Transplantates herabzusetzen:

1. Röntgenbestrahlung
2. Hitze
3. Kälte
4. Gefriertrocknung
5. Fermenteinwirkung (Streptokinase und -dormase)
6. sogenannte Gewebshormone (z.B. Histamin)
7. Desoxyribonukleinsäure
8. elektrischer Strom (14).

Im Hinblick auf die selbst durchgeführten Experimente wird der Einfluß von Kälte eingehender besprochen. Ob Kälte die Antigenität des Transplantates vermindert, kann nicht eindeutig bejaht oder verneint werden. FISCHER (26) 1929 konnte durch Unterkühlung auf -30 Grad C die Homoiotransplantatein-

heilung nicht beeinflussen. Ein Erfolg wird von DOGO, G. (10) berichtet: menschliche Thierschlappen, die zwischen 14-90 Tage bei $+4-0^{\circ}\text{C}$ ohne Medium aufbewahrt worden sind, haben im Schnitt 18,5 Tage auf dem homologen Empfänger überlebt. DOGO wagt jedoch nicht zu entscheiden, ob die verzögerte Abstoßung durch die niedrige Temperatur oder die lange Aufbewahrungszeit entstanden ist. BASCH (26) lehnt es entschieden ab, daß die Antigenkonzentration durch Unterkühlung beeinflußt wird. Wenn auch der Antigen charakter durch Kälte nicht verändert werden sollte, so verlängert die tiefe Temperatur auf jeden Fall die Lebensfähigkeit des Transplantates während der Konservierung, weil die Stoffwechselvorgänge erheblich herabgesetzt sind (26). Das Transplantat befindet sich im Stadium der vita minima (2). $+4^{\circ}\text{C}$ wird für die geeignetste Temperatur gehalten. Außerdem wird von FLATT und anderen die Auffassung vertreten, daß unterkühlte Hautlappen eine besonders ausgeprägte Wachstumsaktivität besitzen, weil der Gewebshunger während der Aufbewahrungszeit ein Stimulans für die mitotische Zellteilung darstelle und Zellabbauprodukte, die sich während dieser Zeit angesammelt haben, nach der Transplantation eine anregende Wirkung auf die Regenerationsvorgänge ausüben (47).

6) Autologes, homologes und heterologes Serum als Aufbewahrungsmedium für Auto- und Homoiohauttransplantate

Versuche, Haut im Eigenserum bei $+37^{\circ}\text{C}$ aufzubewahren, mißlingen, weil in diesem Medium bei der genannten Temperatur kein normaler Zellstoffwechsel aufrechtzuerhalten ist (2). Die Stoffwechselvorgänge müssen erst durch Temperaturerniedrigung herabgesetzt werden, um Serum als Aufbewahrungsmittel bei der Transplantation geeignet zu machen. Bei einem Vergleich verschiedener Konservierungsmedien - sterile Vaseline, Ringerlösung und Eigenserum bei -2°C - stellte KUBANYI (1930) fest, daß Eigenserum am günstigsten ist (27). Ein Thierschlappchen, das für 12 Tage bei -2°C im sterilen Eigenserum lag, heilte gut ein. Weil während der Aufbewahrungszeit trotz der niedrigen Temperatur gewisse Stoffwechselprodukte entstehen, die auf das aufbewahrte

Gewebe eine autolytische Wirkung ausüben, schlägt KUBANYI vor, das Serum am besten alle drei Tage zu wechseln. Er hält es für möglich, diese Methode auch bei der Homoiotransplantation anzuwenden. ALLGÖWER und BLOCKER empfehlen zur Aufbewahrung von Autotransplantaten folgendes Medium: 10% Eigenserum mit Geys-Lösung verdünnt bei +5⁰C. Die Hautstücke können drei Wochen ohne Serumwechsel in diesem Konservierungsmittel aufbewahrt werden. Wichtig ist, daß die Anzahl der Cubikzentimeter der Flüssigkeit etwa den Quadratzentimetern des Transplantates entsprechen (1).

Um durch Konservierung der Haut im Empfängerserum einen Fortschritt auf dem Gebiet der Homoiohauttransplantation zu erzielen, machte man zunächst Gewebekulturen. SHIKAWA und ASAKI berichteten 1927 erstmals über erfolgreiche Kulturen menschlicher Epithelzellen in Homoioplasma (26). BOERNSTEIN (1930), die menschliche Haut in Auto- und Homoioplasma mit oder ohne Heparin, zum Teil mit Hühnerplasma vermischt, züchtete, stellte fest, daß sämtliche Hautexplantate unter Einschaltung einer Wachstumsphase von 38 Tagen (im Dunkeln bei Zimmertemperatur) bis zu 90 Tagen in gutem Zustand lebend erhalten werden konnten (7). Ebenfalls PINKUS verzeichnete erfolgreiche Gewebezüchtungen in Homoioplasma und homologem Serum (35). Auffallend ist die Tatsache, daß bei den Versuchen mit Zellkulturen die Zellen im heterologen und homologen Plasma wachsen, ohne ihre Spezifität zu verlieren (26).

Trotzdem ist es für viele Forscher von Interesse, ob ein spezifisch fremdes Unterkühlungsmedium einen Einfluß auf den Antigencharakter eines Auto- oder Homoiohauttransplantates hat. GILLETTE (1960) hat Mäusehaut 14 Tage in Eagle's Medium (= Earle's balanced salt solution + Vitamine, Aminosäuren und Glutaminen) mit 10% Pferdeserum aufbewahrt. Bei der Reimplantation konnte er nur einen 44%igen Erfolg feststellen, während das Ergebnis noch schlechter war (16%ig), als er Mäusehaut zurückverpflanzte, die 21 Tage im Eagle's Medium + 10% Pferdeserum + 5% Rinderembryonen-Extrakt + 10% Ascites-Flüssigkeit gelegen hatte. GILLETTE hält die Serumproteine (in diesem Fall heterologe) zwar als günstig für die Erhaltung der Haut während der Kultur,

jedoch wird diskutiert, ob sich nicht eine geordnete Entdifferenzierung abgespielt hat, die auf embryonische Strukturen hindeutet (17). Zwei Jahre zuvor lehnte es GILLETTE ab, daß die Individualität eines Auto-Hauttransplantates durch heterologes Serum beeinflusst wird; denn ebenfalls in Earle's balanced salt solution + Pferdeserum aufbewahrte Autotransplantate wurden vom Empfänger genauso angenommen wie ein Frischhaut-Transplantat (16). VANNI konservierte Autotransplantate für 2-7 Tage in homologem Serum bei -3°C und beobachtete, daß die Transplantate bei Meerschweinchen anheilten, während sie bei Kaninchen abgestoßen wurden (44). Von ROSENTHAL (37) wurden weitere Versuche auf diesem Gebiete gemacht. Er hat sowohl Auto- als auch Homoiotransplantate von Meerschweinchen für 1,2 und 3 Tage in Humanserum der Gruppe O bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Beide Auto- und Homoiotransplantate wurden abgestoßen. Bemerkenswert war, daß der Wirt auf die Autotransplantate, die 24 Stunden behandelt worden waren, mit einer Leukocyten-Infiltration reagierte, während die Gewebsantwort auf die drei Tage konservierten Thierschläppchen hauptsächlich lymphocytär war. Die Homoiotransplantate wurden im Gegensatz zu der gewöhnlichen Rejektionszeit (41) etwas länger vom Wirtsorganismus toleriert. Beide Ergebnisse sprechen dafür, daß sich der Individualitätscharakter der Transplantate unter dem Einfluß des spezifisch artfremden Mediums vermindert hat. Es muß ein Austausch von spezifischen Bestandteilen zwischen Serum und Gewebe während der Aufbewahrungszeit angenommen werden. Zu denselben Erkenntnissen ist HARTMANN (20) gekommen, der auch eine Abstoßung der Autotransplantate nach Vorbehandlung mit Humanserum feststellte, während nach Cortisoninjektionen des Empfängers die genauso aufbewahrten Autotransplantate wieder anheilten.

Die Idee, daß vorher in Empfängerserum kultivierte Organe nach der Transplantation länger überleben, stammt von LUX (26). Er konnte jedoch keine klaren Ergebnisse erzielen. MARRANGONI 1950 wandte die von HANKS und WALLACE (19) bei Autotransplantation erprobte Konservierungsmethode auf Kaninchen-Hauthomoiotransplantate an. Das heißt: er hat die

Transplantate in Kochsalzlösung mit einem Zusatz von 10%igem Empfängerserum und 100E Penicillin/ccm bei Temperaturen zwischen 0 und +8°C aufbewahrt. Er konnte selbst Vollhautlappen, die bis zu 60 Tagen vorbehandelt waren, zur Anheilung bringen. Die Transplantate wurden zwar wieder abgestoßen, aber die Überlebenszeit war von gewöhnlich 10 auf 14 Tage leicht verlängert. Durch das Serum werden die sauren Stoffwechselprodukte, die in der abgelösten Haut entstehen, abgepuffert und abgeschwächt. MARRANGONI: "Obwohl diese Transplantate nicht für lange Zeit beobachtet wurden, gibt es Anzeichen dafür, daß die Zellen leben und daß sie die Tendenz haben am Wirt zu haften und fähig sind Epithel zu regenerieren. Wenn das wahr ist, kann man mit Sicherheit annehmen, daß Haut, die in 10%igem Empfängerserum aufbewahrt worden ist, die Tendenz hat, ihre Individualität zu verlieren, so daß sie erfolgreich transplantiert werden kann." (29) Die genannte Methode wurde von VANNI etwas abgewandelt, indem er die Haut, dicke Epidermisplatten, 2-10 Tage lang bei -3°C im homologen Serum vorbehandelte. Er konnte bei diesen Homoihauttransplantaten am Kaninchen und Meerschweinchen keine Verlängerung der Überlebenszeit registrieren (44). CONWAY stellte bei Versuchen mit Mäuseepithelzellen fest, die er in einer Mischung aus menschlichem Serum, Plazentarextrakt, Carcinomascitesflüssigkeit und Embryoextrakt aufbewahrte, daß die Transplantate später um so länger überlebten, je länger sie vorher kultiviert worden waren. In zwei Fällen gelang es sogar, solcherart vorbehandelte Homoiotransplantate zur Daueranheilung zu bringen (26).

(B)

1) Fragestellung der Arbeit

Versuche mit Autotransplantaten haben ergeben, daß sie im Eigenserum bei Temperaturen um 0°C lebensfähig bleiben und ihre Individualität behalten (1; 27). Autotransplantate in homologem und heterologem Serum überleben zwar in dem Aufbewahrungsmedium (wahrscheinlich liefert das Serum durch sein Fremdeiweiß die nötigen Rohstoffe für die Ernährung und schwächt mit Hilfe seines Puffersystems die sauren Stoffwechselprodukte ab, die trotz der vita minima entstehen (29)), ob sich jedoch ihr Individualitätscharakter während der Konservierungszeit verändert, kann nach den verschiedenen Reimplantationsergebnissen nicht eindeutig beantwortet werden (16; 17; 20; 37; 44). Ebenso bleibt es offen, inwieweit sich der Antigengehalt eines Homoiohauttransplantates durch homologes oder heterologes Serum beeinflussen läßt (26; 29; 44). Die jüngsten negativen Ergebnisse bei Reimplantation von Meerschweinchenautotransplantaten, die in heterologem Serum bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt worden waren, geben erneut Veranlassung zur Durchführung dieser Arbeit. Sowohl ROSENTHAL als auch HARTMANN nehmen an, daß sich der Individualitätscharakter während der Konservierungszeit von 1-3 Tagen verändert hat, indem ein Austausch von spezifischen Bestandteilen zwischen Serum und Transplantat stattgefunden hat. Es ergibt sich daraus umgekehrt die Frage: kann unter denselben Versuchsbedingungen der Antigengehalt eines Meerschweinchen-Homoiohauttransplantates durch Vorbehandlung mit Blutserum des Empfängertieres vermindert werden, so daß eine Verlängerung der Überlebenszeit des Transplantates resultiert? Man kann ebenfalls erwarten, daß trotz der niedrigen Temperatur, bei der die Stoffwechselvorgänge auf ein Minimum herabgesetzt sind, spezifische Bestandteile zwischen homologem Serum und Transplantat ausgetauscht werden. Zusammengefaßt lautet die Frage dieser Arbeit: Welchen Einfluß hat Blutserum des Empfängertiers auf den Antigengehalt der Homoiohauttransplantate beim Meerschweinchen?

2) Methodik

a) Durchführung der Versuche

An 50 Meerschweinchen (400-600g) wurden Homoio- und zum Vergleich an 14 Tieren Autotransplantationsversuche durchgeführt. Zur Kontrolle sind 3 Tieren je zwei Vollhautdefekte gesetzt worden, ohne mit Transplantaten gedeckt zu werden. Die Thierschlappen, ca. 1,5 zu 2 cm groß, wurden für 1, 2 oder 3 Tage bei $+4^{\circ}\text{C}$ im autologen und homologen Serum des Empfängertiers aufbewahrt. Die histologischen Schnitte stammen vom 6., 8., 10. und 12. Tag, in vier Fällen vom 83. Tag nach der Transplantation.

Die Meerschweinchen waren teils männlich, teils weiblich. Bei den weiblichen Tieren wurde darauf geachtet, daß keine Schwangerschaft vorlag. Die Felle waren buntgescheckt - rotbraun/schwarz, gelb/weiß, usw. - oder fast einfarbig. Es handelte sich nicht um einen Inzuchtstamm. Die Tiere hausten jeweils zu zehnt in einem Stall von 50 zu 75cm Bodenfläche bei einer durchschnittlichen Temperatur von $+20^{\circ}\text{C}$. Als Futter wurde "altromin MS" verwandt, dazu ausreichend warmes Leitungswasser gegeben.

Da 1-2 cm³ Serum gebraucht wurden, um die 1,5 zu 2cm großen Thierschlappchen ausreichend zu bedecken, mußten ca. 4 cm³ Blut durch eine Herzpunktion gewonnen werden, die einen Tag vor der ersten Operation mit Venülen (8 cm³) durchgeführt wurde. Das Meerschweinchen wurde dabei von einem Assistenten in Rückenlage festgehalten, während in der Gegend, in der der Herzschlag am deutlichsten spürbar war, eingestochen worden ist. Je nachdem ob die rechte oder linke Herzhälfte getroffen war, schoß venöses oder arterielles Blut unter dem Sog des Vakuums in die Venüle. Da der Verfasser die Technik der Herzpunktion erst erlernen mußte, starben 7 Tiere an diesem Eingriff. Interessant ist die Beobachtung, daß zwei Meerschweinchen, die wenige Minuten vor der Punktion versuchshalber auf einem Tisch festgebunden worden waren, um die Hilfe des Assistenten zu ersparen, sofort nach der Punktion verstarben, obwohl die Blutgewinnung reibungslos von statten gegangen war. Es hat den Anschein,

als ob sich durch den Stress des Aufbindens die Blutverteilung so ungünstig verändert hat, daß der Blutverlust sofort zum Tode führte. Danach übt der Assistent offensichtlich einen beruhigenden Einfluß auf das Tier aus, weshalb JUNG (23) ja auch empfiehlt, die Herzpunktion immer zu zweit durchzuführen. Nach der Blutentnahme wurde den Meerschweinchen auf der Rückenseite 4 cm^3 physiologischer Kochsalzlösung subcutan injiziert, damit der Flüssigkeitshaushalt einigermaßen in Ordnung blieb, um das Tier so wenig wie möglich vor der Operation zu belasten. Die Blutmenge des Meerschweinchens beträgt nämlich im Ganzen etwa $1/25$ des Gewichts (22). Bei einem 400 g schweren Meerschweinchen würde das rd. 16 ml Blut ergeben, so daß die entnommenen 4 ml einem $1/4$ der Gesamtblutmenge entsprechen. - Um möglichst viel Serum aus den 4 cm^3 Blut zu gewinnen, wurde das geronnene Blut wenige Minuten nach der Blutentnahme mit einem Glasstab von der Glaswand gelöst, dann zunächst eine Stunde bei Zimmertemperatur aufbewahrt und anschließend eine Nacht in den Kühlschrank gestellt. Kurz vor dem Zentrifugieren ist das zarte Häutchen, welches sich auf dem Serum gebildet hat, von der Glaswand gelockert worden. In der Zentrifuge - 20 Minuten bei 3000 Umdrehungen/Min. - ist das Serum dann scharf vom Blutkuchen getrennt worden.

Vor der ersten Operation wurde an der seitlichen rechten Thorax-Bauchwand ein Gebiet von ca. 6 zu 10 cm Größe sowohl mechanisch als auch chemisch enthaart. Das chemische Depilationsmittel bestand aus einem Gemisch von Strontiumsulfid, Stärke und Zinkoxyd zu gleichen Teilen. Danach wurden die Tiere unter einer Glocke mit Äther narkotisiert. Da Meerschweinchen einen tiefen Ätherrausch nicht gut vertragen (21), ist die Narkose so flach wie möglich gehalten worden und wurde je nach Bedarf während der Operation durch Auflegen eines mit Äther getränkten Wattebauschs vertieft. Ein Tier ist unter der Narkose verstorben. Das depilierte Operationsfeld wurde mit Alkohol gesäubert. Unter Wahrung bestmöglicher Sterilität wurden mit einem Thierschmesser über dem Abdomen meist ein, manchmal zwei Hautlappen entnommen. Die Schnittführung erfolgte möglichst in der Ebene der Cutis, so daß eine punktförmige Blutung auftrat. Als nächstes

ist über dem Thorax ein fünfpfennigstückgroßer Defekt gesetzt worden, der die gesamte Hautdicke umfaßte und eher tiefer reichte - das heißt in die Muskulatur hinein - als zu flach, um auf jeden Fall zu vermeiden, daß ortsständige Epithelreste zurückblieben, die beim späteren Ergebnis zu einer Fehlbeurteilung führen könnten. Es wurde dabei vermieden, größere Haut- oder Unterhautgefäße zu eröffnen. Geschah dies, so wurde die Blutung durch Kompression mittels eines Tupfers zum Stillstand gebracht. Die entnommenen Thierschläppchen wurden in Blockschälchen gelegt und mit dem gewonnenen auto- oder homologen Serum bedeckt. Damit sich die Serummenge während der Aufbewahrungszeit von 1-3 Tagen nicht durch Verdunstung verminderte, wurden ca. 4-6 Blockschälchen in eine Petri-Schale gestellt, deren Boden mit Filterpapier ausgelegt und mit Wasser bedeckt war, so daß das Prinzip einer feuchten Kammer erreicht war. Die Petri-Schalen sind bei +4°C für 24, 48 oder 72 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt worden. Eine mikrobiologische Untersuchung des Serums, in dem die Meerschweinchenhaut 3 Tage konserviert worden war, ergab kulturell folgende Keime: *Pseudomonas species*, *Staphylococcus albus*, *Achromobacter species*. Der zweite Eingriff erfolgte nach 1, 2 oder 3 Tagen. Nach Abnahme des Verbandes wurde der gesetzte Defekt, auf dem man Fibrinauflagerungen und eine beginnende Granulation erkannte, angefrischt, die Wunde kurz mit einem Tupfer komprimiert und dann der konservierte Thierschlappen (Auto- oder Homoiotransplantat) mit Hilfe von Knopfsonden so in das Wundbett eingelegt, daß er die Wundränder allseitig gut überdeckte. Da auf Nähte verzichtet wurde, mußte der Lappen durch die Verbandstechnik an Ort und Stelle fixiert werden. Direkt auf das Transplantat wurde eine sterile, grobporige Gaze gelegt, die mit Vaseline und einem Lokalanästhetikum getränkt war. Die Klebewirkung der Vaseline verhinderte ein Verrutschen der transplantierten Epidermis, während das Lokalanästhetikum versuchen sollte, den Schmerz zu lindern, so daß der Kratzreflex, den die Meerschweinchen auf Grund der ungewohnten Eingriffe ausübten, weitgehend ausgeschaltet werden konnte. Über diese Spezialgaze kam ein zirkulärer

Gaze-Leukoplastverband, der durch Leukoplast-"Hosenträger", die über Brust und Nacken gekreuzt waren, am Leib fixiert wurde. Es wurde darauf geachtet, die freie Beweglichkeit der Extremitäten trotz dieses Verbandes zu erhalten, während nicht vermieden werden konnte, daß die Thoraxexkursionen etwas eingeschränkt waren, weil der Verband stramm angelegt werden mußte, damit sich die Tiere nicht davon befreien. Trotzdem ist es einigen Meerschweinchen gelungen, den Verband abzustreifen, so daß das Transplantat mitverrutschte. Diese Tiere sind nicht in der Statistik mitverwertet worden. Ebenfalls fällt ein Tier aus, welches den Verband nach der ersten Operation - die erste Sitzung wurde mit derselben Verbandstechnik beendet - verloren hat. Das Wundbett war infiziert. Die Abwehr gegen die Infektion und die Transplantatreaktion hätten sich überschritten, so daß eine richtige Beurteilung des hier gestellten Problems schwer gewesen wäre. Neben den oben erwähnten Ausfällen infolge der Herzpunktion gingen weitere acht Meerschweinchen im Verlauf der Versuche an interkurrenten Erkrankungen ein. Die Versuchstiere, die in der Gruppeneinteilung aufgeführt werden, wurden nach 6, 8, 10, 12 oder 83 Tagen mit Äther getötet, um das Transplantat mit einem 0,5cm breiten Streifen der benachbarten, ortsständigen Vollhaut zu exstirpieren. Dabei wurde ein Teil der darunterliegenden Muskulatur mit herausgeschnitten. Aus diesen Präparaten sind histologische Schnitte angefertigt worden, die mit Eosin-Hämalaun gefärbt wurden.

Zur Kontrolle wurden an drei Meerschweinchen je zwei Vollhautdefekte von Fünfpfennigstückgröße gesetzt, ohne mit Transplantaten gedeckt zu werden, um das Verhalten der benachbarten Haut zu beobachten, und zwar in Bezug auf ihre Tendenz, den Defekt zu decken, die Keratinbildung, die Hautanhangsgebilde. Die histologischen Schnitte wurden vom 10. und 12. Tag gemacht.

b) Gruppeneinteilung der Versuchstiere

Gruppe A umfaßt 50 Tiere, an denen Homoiotransplantationen durchgeführt worden sind.

Die Hautstücke der Serie A 24, zu der 18 Einzelversuche gehören, wurden vor der Transplantation 14 Stunden bei $+4^{\circ}\text{C}$ im Empfängerserum aufbewahrt. Histologische Beobachtungen wurden an je 4 Tieren am 6., 8., 10. und 12. Tag und bei 2 Tieren am 83. Tag nach der Transplantation gemacht. Zu dieser Gruppe gehören die Vergleichstiere der Serie B 24.

Zu Gruppe A 48 gehören 16 Meerschweinchen, deren Homoiotransplantate für 48 Stunden bei $+4^{\circ}\text{C}$ im Empfängerserum unterkühlt worden sind. Die Präparate für die Histologie wurden an je 4 Tieren am 6., 8., 10. und 12. Tag nach der Transplantation entnommen. Die Vergleichstiere umfaßt die Serie B 48.

Gruppe A 72 enthält 16 Tiere. Die Thierschlappen wurden 72 Stunden bei $+4^{\circ}\text{C}$ im Empfängerserum aufbewahrt. Die Histologie stammt vom 6., 8., 10. und 12. Tag nach der Transplantation von je 4 Tieren. In Gruppe B 72 sind die Vergleichstiere zusammengefaßt.

Die Gruppen B 24 (6 Tiere), B 48 (4 Tiere) und B 72 (4 Tiere) umfassen insgesamt 14 Meerschweinchen, an denen Autotransplantationen durchgeführt worden sind. Die Autotransplantate wurden für 24, 48 und 72 Stunden bei $+4^{\circ}\text{C}$ im Eigenserum aufbewahrt. Die histologischen Beobachtungen wurden in jeder Gruppe an je 2 Tieren am 6. Tag und an je 2 Tieren am 12. Tag nach der Transplantation gemacht. Bei 2 weiteren Tieren der Gruppe B 24 wurden die Präparate zur Histologie erst am 83. Tag nach der Transplantation entnommen.

Gruppe C besteht aus 3 Tieren, an denen zwei fünfpennigstückgroße Defekte gesetzt wurden, ohne sie mit einem Transplantat zu decken. Die Histologie stammt bei dem einen Tier vom 10. und bei den anderen zwei Meerschweinchen vom 12. Tag nach der Defektsetzung.

3) Ergebnisse

a) Makroskopische Beobachtungen

Tier-Nr.	Unterkühlungs-dauer	Einheits-lungszeit	Zustand des Trans-plantates
Gruppe A 24			
1	24 Stdn	6 Tage	trocken, matt, glatt
2	24 Stdn	6 Tage	trocken, matt, glatt
3	24 Stdn	6 Tage	trocken, matt, glatt
4	24 Stdn	6 Tage	im Zentrum trocken, matt, Randgebiete abgehoben
5	24 Stdn	8 Tage	trocken, matt, glatt
6	24 Stdn	8 Tage	trocken, matt, glatt
7	24 Stdn	8 Tage	trocken, matt, glatt
8	24 Stdn	8 Tage	obere Hälfte trocken, glatt, untere Hälfte eitrig
9	24 Stdn	10 Tage	trocken, matt, glatt
10	24 Stdn	10 Tage	schmierig belegt
11	24 Stdn	10 Tage	trocken, matt, kl. Blutungen
12	24 Stdn	10 Tage	trocken, matt
13	24 Stdn	12 Tage	trocken, matt, glatt
14	24 Stdn	12 Tage	trocken, matt, glatt
15	24 Stdn	12 Tage	trocken, matt, glatt
16	24 Stdn	12 Tage	trocken, matt, glatt
61	24 Stdn	83 Tage	schmale, unbehaarte Narbe
62	24 Stdn	83 Tage	schmale, unbehaarte Narbe
Gruppe A 48			
17	48 Stdn	6 Tage	trocken, matt, rauh
18	48 Stdn	6 Tage	trocken, matt, glatt
19	48 Stdn	6 Tage	trocken, matt, glatt
20	48 Stdn	6 Tage	Randgebiete trocken, matt, zentral eitrig, blutig
21	48 Stdn	8 Tage	trocken, matt, glatt
22	48 Stdn	8 Tage	trocken, matt, glatt
23	48 Stdn	8 Tage	trocken, matt, glatt
24	48 Stdn	8 Tage	trocken, matt, glatt, an einer Stelle Ulcus

Tier-Nr.	Unterkühlungs-dauer	Einheits-lungszeit	Zustand des Trans-plantates
25	48 Stdn	10 Tage	Ränder trocken, matt, glatt Zentrum feucht, rauh
26	48 Stdn	10 Tage	trocken, matt, rauh
27	48 Stdn	10 Tage	trocken, matt, glatt
28	48 Stdn	10 Tage	trocken, matt, glatt
29	48 Stdn	12 Tage	trocken, matt, glatt
30	48 Stdn	12 Tage	Ränder trocken, matt, Zentrum feucht, rauh
31	48 Stdn	12 Tage	trocken, matt, glatt
32	48 Stdn	12 Tage	trocken, matt, glatt

Gruppe A 72

33	72 Stdn	6 Tage	trocken, matt, glatt
34	72 Stdn	6 Tage	trocken, matt, glatt
35	72 Stdn	6 Tage	trocken, matt, glatt
36	72 Stdn	6 Tage	trocken, matt, glatt
37	72 Stdn	8 Tage	trocken, matt, glatt, an einer Stelle Ulcus
38	72 Stdn	8 Tage	trocken, matt, glatt
39	72 Stdn	8 Tage	verschorfte Stelle
40	72 Stdn	8 Tage	verschorfte Stelle
41	72 Stdn	10 Tage	trocken, matt, glatt
42	72 Stdn	10 Tage	trocken, matt, glatt
43	72 Stdn	10 Tage	verschorfte Stelle
44	72 Stdn	10 Tage	trocken, matt, glatt
45	72 Stdn	12 Tage	trocken, matt, glatt
46	72 Stdn	12 Tage	verschorfte Stelle
47	72 Stdn	12 Tage	verschorfte Stelle
48	72 Stdn	12 Tage	Narbe

Gruppe B 24

49	24 Stdn	6 Tage	trocken, matt, glatt
50	24 Stdn	6 Tage	schmierig belegt
51	24 Stdn	12 Tage	trocken, matt, glatt
52	24 Stdn	12 Tage	trocken, matt, glatt

Tier- Nr.	Unterkühlungs- dauer	Einhei- lungszeit	Zustand des Trans- plantates
63	24 Std	83 Tage	trocken, matt, behaart
64	24 Std	83 Tage	trocken, matt, behaart
Gruppe B 48			
53	48 Std	6 Tage	eine Hälfte trocken, matt, andere feucht, schmierig
54	48 Std	6 Tage	trocken, matt, glatt
55	48 Std	12 Tage	trocken, matt, glatt
56	48 Std	12 Tage	nicht zu beurteilen
Gruppe B 72			
57	72 Std	6 Tage	feucht, rau
58	72 Std	6 Tage	trocken, matt, glatt, Ränder vertrocknet
59	72 Std	12 Tage	trocken, matt, glatt
60	72 Std	12 Tage	verschorfte Stelle
Gruppe C			
		Zeit nach De- fektsetzung	
65a		10 Tage	Ulcus
65b		10 Tage	Ulcus
66a		12 Tage	Ulcus
66b		12 Tage	Ulcus
67a		12 Tage	Ulcus
67b		12 Tage	Ulcus

41 von 50 Homoiohauttransplantaten der Gruppe A erwiesen sich makroskopisch als eingeeilt. Sie waren fest im ehemaligen Wundbett verhaftet, ließen sich nicht verschieben. Bei manchen Versuchen wurde das eigentliche Transplantationsbett von vertrockneten Transplantaträndern überragt; diese waren mit den Haaren der benachbarten Haut verklebt. Das stratum corneum hob sich in den meisten Fällen bei der Verbandabnahme als vertrocknete Lamelle mit hoch oder konnte

leicht mit der Pinzette entfernt werden. Bis auf 7 der 41 eingeheilten Hautstücke bot die Oberfläche der Transplantate ein weitgehend einheitliches Bild: sie war trocken, matt und glatt. Makroskopisch einen eindeutigen Schluß auf den Zustand des Epithels zu ziehen, war unmöglich. Die Oberfläche der 7 genannten Transplantate war größtenteils erhalten, zeigte aber in jedem Fall einen ulcerierten Bereich, entweder zentral oder peripher. 9 Transplantate der Gruppe A waren makroskopisch abgestoßen. In drei Fällen fand sich eine schmale, nicht pigmentierte, unbehaarte, reizlose Narbe, fünfmal eine verschorfte Stelle und einmal ein schmierig belegtes Ulcus.

Nach 6 T a g e n wiesen die Transplantate der Gruppen A24-72 eine trockene, matte, glatte, in einem Fall der Serie A 48 eine raue Oberfläche auf. In je einem Transplantat der Gruppen A 24 und 48 fand sich ein blutig, eitriges Areal, bei Tier Nr. 4 peripher, bei Nr. 20 zentral.

Die makroskopischen Ergebnisse nach 8 T a g e n boten ein ähnliches Bild: neben der sonst trockenen, matten, glatten Oberfläche zeigte ein Transplantat jeder Gruppe ein ulceriertes Gebiet. 2 Hautstücke der Serie A 72 waren abgestoßen. Es lag eine verschorfte Stelle vor.

Die Transplantate nach 10 t ä g i g e r Einheilungszeit waren weitgehend trocken, matt und glatt. Transplantat 11 wies petechiale Blutungen auf, ein Transplantat der Serie A 48 war im Zentrum ulceriert. 2 Transplantate wurden abgestoßen: während das Wundbett des zerstörten Transplantates aus Gruppe A 24 schmierig belegt war, fand sich bei dem Transplantat der Serie A 72 eine verschorfte Stelle.

Nach 12 T a g e n erschienen die Transplantatoberflächen insgesamt trocken, matt und glatt. Ein Transplantat der Serie A 48 war in einem Areal ulceriert, während drei Transplantate der Gruppe A 72 abgestoßen waren. Zweimal lag eine verschorfte Stelle vor, einmal eine reizlose Narbe.

Eine schmale, unbehaarte, unpigmentierte Narbe fand sich ebenfalls bei den zwei Transplantationsversuchen, die 83 T a g e liefen und deren Hautstücke für 24 Stunden im Empfängerserum lagen.

Makroskopisch waren die Autotransplantate bis auf eine Ausnahme der Gruppe B 72 12 Tage alle angewachsen; in dem einen Fall sah man eine verschorfte Stelle. Die Transplantate zeigten in der Mehrzahl eine trockene, matte, glatte Oberfläche. Ein 6 Tage altes Transplantat der Gruppe B 24 war schmierig belegt, ein gleichaltriges der Serie B 48 zur Hälfte feucht und schmierig und eins der Gruppe B 72 feucht und rauh, während das Zweite dieser Serie stark vertrocknete Ränder hatte. Nr. 56 war nicht zu beurteilen.

Die zwei Autotransplantate der Gruppe B 24, die 83 Tage auf den Tieren verblieben, waren trocken, matt und behaart (Abb. Nr.1 zeigt das Meerschweinchen Nr.64, aus dessen rechter Flanke die Vergrößerung der Abb. Nr. 2 entnommen ist. Abb. Nr.3 bringt die zugehörige Histologie). Die neuen Haare des transplantierten Hautstücks stehen etwa im Winkel von rd. 90^0 zu der normalen Verlaufsrichtung der Haare, was eindeutig beweist, daß die Hautanhangsgebilde aus dem verpflanzten Areal stammen.

Makroskopisch sah man bei den 6 Versuchen der Gruppe C sowohl nach 10 als auch nach 12 Tagen ein ca. linsengroßes Ulcus, das von einem etwa $1/2$ cm breiten Ring zarter, unpigmentierter, unbehaarter Haut umgeben war.

b) Mikroskopische Beobachtungen

Gruppe A - 24 Stunden - 6 Tage

1

Ehemaliger Defekt reicht bis in die Muskulatur, ausgefüllt durch das Transplantat. Oberfläche von Leukocyten bedeckt, die die Keratinschicht abgehoben haben. Reste des Epithels zeigen blasige Auftreibungen, Vacuolenbildung und zum Teil fehlende Kernfärbbarkeit. Das daruntergelegene Bindegewebe ist vermehrt eosingefärbt, in der oberflächlichsten Schicht leukocytär infiltriert und wird am Grunde von einem Granulationsgewebe, das Lymphocyten enthält, durchsetzt. Um die Haare deutliche Spaltbildungen und zum Teil dichte Leukocytenansammlungen. Gefäße sind in der untersten Schicht der

Cutis nachweisbar. Von den Seiten her schiebt sich mehrkerniges Epithel über den äußeren Rand des Epithels.

2

Der ehemalige Defekt reicht bis in die Muskulatur hinein, er ist ausgefüllt von dem Transplantat, das von einem mehrschichtigen, pigmenthaltigen Epithel bedeckt ist, über dem eine Keratinschicht gelegen ist. Darunter liegt eine dünne Schicht transplantierten, kollagenen Bindegewebes, das an mehreren Stellen ganz schütter mit Lymphocyten durchsetzt ist und das zum Grunde zu von einem weitgehend reizlosen, zellarmen Bindegewebe begrenzt wird, das parallel zur Oberfläche ausgerichtet ist. Das transplantierte Epithel enthält keine Haare und Haaranhangsgebilde.

3

Ehemaliger Defekt reicht bis in die Muskulatur, ausgefüllt vom Transplantat. Oberfläche von Leukocyten bedeckt, die die Keratinschicht abgehoben haben. Das restliche Epithel ist mehrschichtig, zeigt gute Kernfärbbarkeit. Das daruntergelegene transplantierte Bindegewebe ist schütter mit Leukocyten durchsetzt und zeigt Gefäße, um die Haare Spaltbildungen. Kollagenes Bindegewebe des Transplantates stärker eosinangefärbt, zum Teil hyalinisiert. Am Grunde ein Granulationsgewebe, das stellenweise schwach lympho- und leukocyitär infiltriert ist. Von den Seiten her schiebt sich mehrkerniges Epithel über den äußeren Rand des Epithels.

4

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, ist ausgefüllt vom Transplantat. Auf beiden Seiten reicht das Transplantat weit über den Defekt, unter die aufgeworfenen Ränder des Transplantates, die nekrotisch sind, schiebt sich von der Seite her das ortsständige Epithel. Die Mitte des Transplantates liegt einem Granulationsgewebe auf, das von der Basis her in das Transplantat hineinwächst und schwach lymphocyitär infiltriert ist. Die Hälfte des Epithels ist mehrschichtig, enthält Keratin und Pigment. Von diesem erhalten gebliebenen Epithel wächst ein-, zweischichtiges Epithel über das

restliche Transplantat und hebt die bedeckende eitrige Entzündung mitsamt der Keratinschicht ab. Das darunter liegende Bindegewebe ist in der oberflächlichen Schicht vermehrt eosingefärbt, unter dem mehrschichtigen Epithel schwach, unter dem einschichtigen Epithel stärker leukocyitär durchsetzt. Die Cutis zeigt zahlreiche Haare mit Spaltbildungen.

Die Transplantate sind erhalten. Das Epithel ist weitgehend mehrschichtig, zeigt gute Kernfärbbarkeit. Das transplantierte Bindegewebe ist vermehrt eosingefärbt und schwach mit Lympho- oder Leukocyten durchsetzt. Um die Haare Spaltbildungen.

Gruppe A - 24 Stunden - 8 Tage

5

Der Defekt reicht bis zur Muskulatur, ist vom Transplantat ausgefüllt. Von erhalten gebliebenen Epithelresten, die mehrschichtig sind und Pigment enthalten, schiebt sich ein an der Spitze einschichtiges sonst zweischichtiges Epithel über das Transplantat und hebt die darüberliegende Leukocytenschicht mitsamt der Keratinschicht ab. Das transplantierte Bindegewebe ist mit Leukocyten durchsetzt, um die Haare Spaltbildungen, am Grunde einsprossende Fibroblasten von dem Granulationsgewebe, das lymphocytär infiltriert ist und an einer umschriebenen Stelle eine abszedierende Entzündung aufweist. Von den Seiten schiebt sich ein mehrkerniges Epithel über das Transplantat.

6

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, ist vom Transplantat ausgefüllt. Die Hälfte des Transplantates ist mehrschichtig, zeigt gute Kernfärbbarkeit. Von diesem erhalten gebliebenen Epithel schiebt sich eine einschichtige Epitheldecke über das restliche Transplantat und geht in den einschichtigen Epithelausläufer über, der sich von der Seite über den Rand des Transplantates geschoben hat. Das Bindegewebe ist gefäßreich, um die Haare teilweise ein Leukocytenseum, am Grunde einsprossende Fibroblasten aus dem darunter liegenden Granulationsgewebe, das schwach lymphocytär und leukocyitär durchsetzt ist.

7

Der Defekt reicht bis an die Muskulatur, ist vom Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, stratum corneum und Keratinschicht erhalten, schwache Pigmentation. Die Gefäße der dünnen Bindegewebsschicht sind mit Erythrocyten angefüllt, die zum Teil auch extravasal liegen. Die Haare sind gut erhalten, die Cutis ist schwach leukocytär durchsetzt und wird am Grunde von einer dünnen Bindegewebsschicht begrenzt, die kaum zellig infiltriert ist (Abb.4).

8

Der Defekt reicht bis an die Muskulatur, ist vom Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, zeigt gute Kernfärbbarkeit, ist keratinhaltig. Das Bindegewebe ist gefäßreich, mäßiggradig lymphocytär durchsetzt, um die Haare Spaltbildungen. Das Granulationsgewebe am Transplantatgrund ist schwach lymphocytär infiltriert. Das Epithel geht ohne Unterbrechung in das angrenzende ortsständige über.

Die Transplantate sind erhalten. Das Epithel ist in zwei Transplantaten mehrschichtig, während sich in den anderen zwei Schnitten von erhalten gebliebenen Epithelresten Epithelausläufer über das Transplantat geschoben haben. Das Bindegewebe ist vermehrt eosingefärbt, schwach lympho- oder leukocytär infiltriert, um die Haare Spaltbildungen.

Gruppe A - 24 Stunden - 10 Tage

9

Der Defekt reicht bis an die Muskulatur, ist vom Transplantat ausgefüllt. Das Epithel mehrschichtig, enthält Keratin und Pigment. Im Bindegewebe Gefäße nachweisbar, schwach mit Lymphocyten durchsetzt, einzelne Epithelcysten. Am Grunde Granulationsgewebe, das sehr zellarm ist. Das transplantierte Epithel geht stufenlos in das benachbarte über.

10

Der Defekt reicht bis an die Muskulatur. Von dem Transplantat finden sich nur noch Reste eines hyalin, stärker eosinangefärbten, kollagenen Bindegewebes, das Leukocyten ent-

hält. Epithel ist im gesamten transplantierten Schnittbereich nicht mehr nachweisbar. In dem sehr stark ausgebildeten Granulationsgewebe finden sich umschriebene dunkelrot angefärbte Nekrosen, die an einigen Stellen zur Grenze zum Transplantat hin gelegen sind. Von den Seiten her wächst ein mehrschichtiges Epithel über das Granulationsgewebe, das mäßig von Lymphocyten infiltriert ist.

11

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin und Pigment. Das Bindegewebe ist gefäßreich, schwach lymphocytär durchsetzt und an einer umschriebenen Stelle direkt an der Grenze zur Epidermis hämorrhagisch infiltriert. Das Granulationsgewebe am Transplantatgrund ist mit Lymphocyten durchsetzt. An einer Seite wird das Transplantat von einem Epithelzapfen der benachbarten Haut unterminiert.

12

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin und Pigment. Das Bindegewebe ist stellenweise vermehrt eosinangefärbt und hyalin verd^yollt. Über einem solchen Bereich findet sich ein umschriebener Epitheldefekt, der von einer leukocytär, abszedierenden Entzündung bedeckt ist. Um die Haare in diesem Abschnitt eine Spaltbildung, Leukocytenaum. Die Haare im restlichen Transplantat sind gut erhalten. Die Cutis ist gefäßreich, lymphocytär infiltriert, am Grunde von einem Granulationsgewebe begrenzt, das von Lymphocyten durchsetzt ist und stellenweise hämorrhagisch ist. Das transplantierte Epithel geht stufenlos in das ortsständige Epithel über.

Drei der vier Transplantate sind erhalten. Das Epithel ist mehrschichtig. Das Bindegewebe vermehrt eosinangefärbt, schwach lymphocytär infiltriert. Bei dem vierten Tier ist das Transplantat vollständig abgestoßen.

Gruppe A - 24 Stunden - 12 Tage

13

Der Defekt reicht bis an die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin und Pigment. Das transplantierte Bindegewebe ist dünn, gefäßreich, stärker mit Lymphocyten durchsetzt, enthält keine Haare und Haaranhangsgebilde und wird am Grunde von Fibroblasten durchsetzt, die aus der darunterliegenden dünnen Granulationsgewebsschicht eingesprosst sind, die lymphocytär infiltriert ist. Das transplantierte Epithel geht stufenlos in das benachbarte ortsständige Epithel über.

14

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird vom Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin. Das Bindegewebe ist vermehrt eosinangefärbt, stark lymphocytär infiltriert, zeigt keine Haare und Haaranhangsgebilde. Am Grunde sprossen Fibroblasten aus der mächtigen Granulationsgewebsschicht ein, die mit Lymphocyten durchsetzt ist. Auf der einen Seite schiebt sich ein mehrkerniges Epithel über das Transplantat, während sich auf der anderen Seite zwei Epithelzapfen zwischen Transplantat und benachbarte Haut schieben.

15

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin. Die sehr dünne transplantierte Bindegewebsschicht ist gefäßreich, schwach mit Lymphocyten durchsetzt, am Grunde sprossen Fibroblasten ein aus der mächtigen Granulationsgewebsschicht, die lymphocytär infiltriert ist und an einer Stelle, an der der Thierschlapfen sehr dünn ist, bis an die transplantierte Epidermis heranreicht. Das transplantierte Epithel geht stufenlos in das benachbarte Epithel über.

16

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, ent-

hält Keratin und Pigment. Die sehr dünne Cutis enthält keine Haare und Haaranhangsgebilde, ist schwach lymphocytär durchsetzt, am Grunde sprossen Fibroblasten aus der Granulationsgewebsschicht ein, die mit Lymphocyten durchsetzt ist. Das transplantierte Epithel geht stufenlos in das ortsständige Epithel über.

Die Transplantate sind erhalten. Das Epithel ist mehrschichtig, zeigt gute Kernfärbbarkeit. Das Bindegewebe ist vermehrt eosingefärbt, in zwei Schnitten schwach, in zwei Transplantaten stark mit Lymphocyten durchsetzt. Die Schnitte enthalten keine Haare und Haaranhangsgebilde.

Gruppe A - 24 Stunden - 83 Tage

61 und 62

Ehemaliger Defekt im Schnitt getroffen. Die Oberfläche ist bedeckt von einem mehrschichtigen, pigment- und keratinhaltigen Epithel. Darunter liegt ein reizloses Bindegewebe, das parallel zur Oberfläche ausgerichtet ist und in dem keine Hautanhangsgebilde nachweisbar sind. Dieses Bindegewebe reicht bis in die Muskulatur hinein.

Gruppe A - 48 Stunden - 6 Tage

17

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Von den erhalten gebliebenen Epithelresten wächst ein an der Spitze einschichtiges, sonst mehrschichtiges Epithel über das Transplantat hinüber und hebt die bedeckende eitrige Entzündung ab. Das Bindegewebe ist vermehrt eosingefärbt, mit Leuko- und Lymphocyten durchsetzt, um die Haare Spaltbildungen und Leukocyten säume. Am Grunde wird die Cutis von Fibroblasten und Gefäßen durchzogen, die von dem darunterliegenden, lymphocytär infiltrierten Granulationsgewebe hochgesprosst sind. Von beiden Seiten wächst ein mehrkerniges Epithel über das Transplantat.

18

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Die Hälfte des Transplantates ist

von mehrschichtigem Epithel überdeckt, das an der Oberfläche Keratin zeigt. Die andere Hälfte des Transplantates ist epithellos und zeigt an der Oberfläche eine eitrige Entzündung. Vom Rand her wächst über diesen Transplantatbereich ein mehrschichtiges Epithel ohne Pigment, das die eitrige Entzündung und auch Reste von Keratin abhebt. Das Bindegewebe ist vermehrt eosingefärbt, mit Leukocyten durchsetzt, stärker unter dem Epitheldefekt. In diesem Abschnitt um die Haare Spaltbildungen und Leukocyten säume. Am Grunde der Cutis einsprossende Fibroblasten und Gefäße aus dem Granulationsgewebe, das lymphocytär infiltriert ist.

19

Der Defekt reicht bis an die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, keratinhaltig. An einem Transplantatrand schiebt sich von dem erhalten gebliebenen Epithel ein an der Spitze einschichtiges, sonst mehrschichtiges Epithel über das Transplantat und hebt die bedeckende eitrige Entzündung ab. Unter diesem Bereich ist das transplantierte Bindegewebe vermehrt eosingefärbt. Das umgebende Granulationsgewebe weist zahlreiche weitgestellte Kapillaren auf und ist leukocytär durchtränkt. Um die Haare Spaltbildungen. Das restliche transplantierte Bindegewebe ist normal eosingefärbt und schütter mit Lymphocyten durchsetzt. Am Grunde ein lymphocytär infiltriertes Granulationsgewebe.

20

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird vom Transplantat ausgefüllt. Etwa die Hälfte des Transplantates ist epithellos und zeigt an der Oberfläche eine eitrige Entzündung. Von erhalten gebliebenen Epithelresten wächst ein an der Spitze einschichtiges, sonst mehrschichtiges Epithel über das Transplantat und hebt die bedeckende eitrige Entzündung ab. Das Bindegewebe ist vermehrt eosingefärbt, mit Leukocyten durchsetzt, um die Haare deutliche Spaltbildungen und Leukocyten säume. Am Grunde der Cutis einsprossende Fibroblasten und Gefäße aus dem darunterliegenden Granulationsgewebe, das mit Lymphocyten durchsetzt ist. Von den Seiten her

schiebt sich ein mehrkerniges Epithel über das Transplantat.

Die Transplantate sind erhalten. Etwa 50% des Epithels ist mehrschichtig. Von diesen erhalten gebliebenen Epithelresten schieben sich Epithelausläufer über das Transplantat. Das Bindegewebe ist vermehrt eosingefärbt, lympho- oder leukocytär infiltriert. Um die Haare Spaltbildungen.

Gruppe A - 48 Stunden - 8 Tage

21

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur hinein, wird vom Transplantat ausgefüllt. Oberfläche von Leukocyten bedeckt, die die Keratinschicht abgehoben haben. Restliches Epithel mehrschichtig, Bindegewebe vermehrt eosingefärbt, geringgradig lymphocytär infiltriert, Haare größtenteils gut erhalten, um einige Spaltbildung. Darunter liegt ein zellar- mes, zur Oberfläche parallel ausgerichtetes Bindegewebe.

22

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, zeigt gute Kernfärbbarkeit. Im Zentrum sind die obersten Schichten blasig aufgetrieben und werden von einer Leukocy- tenschicht abgehoben. Das Bindegewebe ist gefäßreich, mit Lymphocyten durchsetzt, am Grunde sprossen Fibroblasten ein aus dem darunterliegenden Granulationsgewebe, das schwach lymphocytär infiltriert ist. Auf der einen Seite schiebt sich ein kleiner Epithelzapfen von der benachbarten Epider- mis unter das Transplantat (Abb.5).

23

Der Defekt reicht bis an die Muskulatur, wird vom Transplan- tat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält Kera- tin. Die dünne transplantierte Bindegewebsschicht, die teil- weise ganz fehlt, zeigt keine Hautanhangsgebilde, ist nicht zellig infiltriert, in einem kleinen Bereich vermehrt eosin- gefärbt. Das darunterliegende Granulationsgewebe ist lympho- cytär infiltriert.

24

Der Defekt reicht bis an die Muskulatur, wird vom Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, zeigt gute Kernfärbbarkeit. Das Bindegewebe ist vermehrt eosingefärbt, mit Lymphocyten durchsetzt, zeigt zahlreiche, weitgestellte Gefäße, die mit Erythrocyten angefüllt sind. Darunter liegt ein mächtiges Granulationsgewebe, das lymphocytär infiltriert ist.

Die Transplantate sind erhalten. Das Epithel ist mehrschichtig. Das Bindegewebe vermehrt eosingefärbt, schwach lymphocytär durchsetzt. In 21 um einige Haare Spaltbildungen.

Gruppe A - 48 Stunden - 10 Tage

25

Der Defekt reicht bis an die Muskulatur, wird vom Transplantat ausgefüllt. Im Zentrum des Transplantates fehlt das Epithel. Das Transplantat wird von einer eitrigen Entzündung bedeckt. Beiderseits schiebt sich vom Rande ein nicht pigmentiertes, mehrschichtiges Epithel über das transplantierte Bindegewebe und hebt die eitrige Entzündung ab. Das Bindegewebe ist vermehrt eosingefärbt - schütter lymphocytär und leukocytär infiltriert, um die Haare Spaltbildungen und Leukocytensäume. Das darunterliegende Granulationsgewebe ist stärker mit Lymphocyten durchsetzt. Auf der einen Seite wird das Transplantat von einem Epithelzapfen des benachbarten Epithels unterminiert.

26

Der Defekt reicht nur bis zur tiefen Schicht der Cutis, wird vom Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin und Pigment. Im Zentrum ist die Keratinschicht von einer Leukocytenschicht abgehoben worden. Das Bindegewebe stark eosingefärbt, mäßiggradig mit Lymphocyten durchsetzt, zeigt keine Hautanhangsgebilde und wird am Grunde von einer schmalen, stark lymphocytär infiltrierten Bindegewebsschicht, die parallel zur Oberfläche verläuft, begrenzt.

27

Der Defekt reicht bis zur Muskulatur, wird vom Transplantat ausgefüllt. Die Oberfläche wird von Leukocyten bedeckt, die das stratum corneum abgehoben haben. Das restliche Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin und Pigment. Das Bindegewebe ist vermehrt eosingefärbt, lympho- und leukocyitär infiltriert, um die Haare Spaltbildungen. Das darunterliegende, parallel zur Oberfläche verlaufende Bindegewebe ist mit Lymphocyten durchsetzt.

28

Der Defekt reicht bis in die tiefe Schicht der Cutis, wird vom Transplantat ausgefüllt, das Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin und Pigment. Das Bindegewebe ist lymphocyitär infiltriert, am Grunde sprossen Fibroblasten ein aus der schmalen Bindegewebsschicht, die stärker mit Lymphocyten durchsetzt ist. Auf der einen Seite schiebt sich ein Epithelzapfen von der benachbarten Haut unter das Transplantat.

Die Transplantate sind erhalten. Insgesamt sind sie stärker zellig infiltriert, ebenso auch das angrenzende Bindegewebe. In drei der vier Schnitte ist das Epithel mehrschichtig, in einem ist es größtenteils zerstört.

Gruppe A - 48 Stunden - 12 Tage

29

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird vom Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin. Das sehr dünne transplantierte Bindegewebe enthält keine Hautanhangsgebilde, ist schwach lymphocyitär infiltriert und wird am Grunde von Fibroblasten durchsetzt, die aus dem darunterliegenden, zur Oberfläche parallel ausgerichteten Bindegewebe emporwachsen. Das neugebildete Bindegewebe ist schwach lymphocyitär infiltriert.

30

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist weitgehend mehrschichtig, enthält Keratin und Pigment. Im Zentrum ist ein

Epitheldefekt. Von dem angrenzenden, erhalten gebliebenen Epithel wächst ein an der Spitze einschichtiges, sonst mehrschichtiges Epithel über das Transplantat in Richtung auf den Defekt und hebt die bedeckende eitrige Entzündung ab. Das Bindegewebe ist etwas hyalin verquollen, um die Haare Spaltbildungen, ist mit Lymphocyten durchsetzt und wird am Grunde von Fibroblasten durchwachsen, die aus dem darunterliegenden Granulationsgewebe, das stark lymphocytär infiltriert ist, emporsprossen.

31

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin und Pigment. Das Bindegewebe ist vermehrt eosinangefärbt, enthält keine Hautanhangsgebilde, ist stärker lymphocytär infiltriert, wird am Grunde von Fibroblasten und Gefäßen durchzogen, die aus dem darunterliegenden Granulationsgewebe stammen, das stärker mit Lymphocyten durchsetzt ist.

32

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin und Pigment. Das Bindegewebe ist stark mit Lymphocyten durchsetzt, enthält gut erhaltene Haare und wird unten von einem Granulationsgewebe begrenzt, das stärker lymphocytär infiltriert ist. Auf beiden Seiten wird das Transplantat vom benachbarten Epithel durch einen Epithelzapfen unterminiert (Abb.6).

Die Transplantate sind erhalten. Das Epithel ist mehrschichtig bis auf einen Epitheldefekt im Zentrum des Transplantates Nr. 30. Das Bindegewebe ist vermehrt eosinangefärbt, in zwei Transplantaten geringgradig, in den anderen beiden stark lymphocytär infiltriert, um die Haare Spaltbildungen.

Gruppe A - 72 Stunden - 6 Tage

33

Der Defekt reicht bis an die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält

Keratin und Pigment. Das Bindegewebe ist vermehrt eosin-gefärbt, gefäßreich, mit Lymphocyten und Leukocyten durchsetzt. Die Haare sind gut erhalten. Am Grunde ein Granulationsgewebe, das lymphocytär infiltriert ist.

34

Der Defekt reicht bis an die Muskulatur, in ihm liegt, durch eine deutliche Spaltbildung auf der gesamten Breite abgegrenzt, das Transplantat. Das Transplantat selbst wird bedeckt von einem zum Teil noch mehrschichtigen Epithel. Das Bindegewebe ist leukocytär infiltriert und vermehrt eosin-angefärbt. Das angrenzende Granulationsgewebe zeigt eine stärkere lympho- und auch leukocytäre Infiltration. Von beiden Rändern her schiebt sich über das Granulationsgewebe und unter das Transplantat ein mehrschichtiges Epithel vor.

35

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird von zwei Transplantaten ausgefüllt. Oberfläche mit Leukocyten bedeckt, die die Keratinschicht abheben. Restliches Epithel des einen Transplantates mehrschichtig, oberste Zellen zum Teil blasig aufgetrieben, während sich in Transplantat II das Epithel vollständig abstößt. Das Bindegewebe ist vermehrt eosin-gefärbt, mit Leukocyten durchsetzt, um die Haare Spaltbildungen. Unter beiden Transplantaten ein Granulationsgewebe, das stärker mit Lymphocyten und Leukocyten durchsetzt ist. Das ortsständige Epithel schiebt sich zum Teil unter, zum Teil über das Transplantat vor.

36

Der Defekt reicht bis an die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin. Oberfläche der einen Hälfte mit Leukocyten bedeckt, heben die Keratinschicht mitsamt den obersten blasig aufgetriebenen Zellen ab. Bindegewebe mäßiggradig leuko- und lymphocytär infiltriert. Die Haare größtenteils gut erhalten. um wenige Spaltbildungen, am Grunde sprossen Fibroblasten ein aus einem Granulationsgewebe, das stärker mit Lympho- und Leukocyten durchsetzt ist, stellenweise mit Erythrocyten infiltriert ist.

Die Transplantate sind erhalten. Epithel mehrschichtig ausgeprägt. Das Bindegewebe verstärkt eosinangefärbt, mit Leuko- und Lymphocyten infiltriert, um die Haare Spaltbildungen. Das darunterliegende Granulationsgewebe stärker infiltriert. In Präparat 34 deutliche Spaltbildung zwischen Transplantat und Granulationsgewebe.

Gruppe A - 72 Stunden - 8 Tage

37

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin und Pigment. An einer dicken Cutisstelle fehlt das bedeckende Epithel, es liegen Leukocyten an der Oberfläche. Dieser Cutisbereich ist vermehrt eosinangefärbt, stärker leukocytär infiltriert, um die Haare Spaltbildungen und Leukocytensäume. Restliches Bindegewebe mit Lympho- und wenigen Leukocyten durchsetzt. Am Grunde sprossen Fibroblasten ein, aus einem Granulationsgewebe, das mäßiggradig mit Lymphocyten infiltriert ist.

38

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird vom Transplantat ausgefüllt. Epithel mehrschichtig, enthält Keratin. Um die Haare Spaltbildungen. Bindegewebe vermehrt eosinangefärbt, enthält zahlreiche Lympho- und Leukocyten. An der Basis des Transplantates und an der Kuppe des angrenzenden Granulationsgewebes liegt ein dichter Saum von Lymphocyten. In diesem Bereich deuten sich auch mehrere kleine Spaltbildungen an. (Abb.7)

39

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, das Transplantat ist abgestoßen. Vermehrt eosinangefärbte transplantierte Bindegewebsreste liegen in einer eitrigen Entzündung an der Oberfläche. Von den Seiten schiebt sich ein mehrkerniges Epithel über das mächtig ausgebildete Granulationsgewebe, das mit Lympho- und Leukocyten durchsetzt ist.

40

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, das Transplantat ist weitgehend abgestoßen. Lediglich im Zentrum findet sich

ein hyalin verquollener Cutisrest, der von einer leukocytierten Entzündung umschlossen wird. Das Granulationsgewebe ist mächtig, mit Lympho- und Leukocyten durchsetzt. Von den Seiten schiebt sich das Epithel mehrschichtig über das Granulationsgewebe.

Zwei Transplanate sind bereits abgestoßen, bei einem weiteren zeichnet sich der gleiche Vorgang ab. Das noch erhaltene Transplantat weist eine gewisse hyaline Degeneration auf und ist deutlich kleinzellig infiltriert.

Gruppe A - 72 Stunden - 10 Tage

41

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin und Pigment. Die sehr schmale transplantierte Bindegebewebsschicht ist stark mit Lymphocyten durchsetzt. Am Grunde sprossen Fibroblasten ein aus dem lymphocytär infiltrierten Bindegewebe, das parallel zur Oberfläche verläuft.

42

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin. Das Bindegewebe ist vermehrt eosingefärbt, stark mit Lymphocyten durchsetzt. Am Grunde einsprossende Fibroblasten aus dem parallel zur Oberfläche ausgerichteten Bindegewebe, das kaum zellig infiltriert ist.

43

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, das Transplantat ist abgestoßen. Eine eitrige Entzündung bedeckt das Zentrum eines mächtigen Granulationsgewebes, das die Oberfläche bildet und Lympho- und Leukocyten enthält. Von den Seiten schiebt sich ein mehrkerniges Epithel über das Granulationsgewebe.

44

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin und Pigment. Das schmale transplantierte Binde-

gewebe ist vermehrt eosingefärbt und gefäßreich, mit wenigen Lymphocyten durchsetzt. Hautanhangsgebilde fehlen, darunter liegt ein reizloses, parallel zur Oberfläche ausgerichtetes Bindegewebe.

Drei Transplantate sind erhalten, eins ist abgestoßen; auffallend ist, daß diese Transplantatesehr schmal sind und nur einen geringen Bindegewebsanteil enthalten. Dieser ist deutlich kleinzellig infiltriert. Das Epithel ist mehrschichtig ausgeprägt.

Gruppe A - 72 Stunden - 12 Tage

45

45 ist nicht sicher zu beurteilen.

46

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, das Transplantat ist abgestoßen. Hyalin verquollene Cutisreste werden in einer eitrigen Entzündung abgehoben. Von den Seiten schiebt sich ein mehrkerniges Epithel über das mächtige Bindegewebe, das lympho- und leukocyitär infiltriert ist.

47

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, das Transplantat ist abgestoßen. Hyalin verquollene Cutisreste werden in einer eitrigen Entzündung abgehoben. Von den Seiten schiebt sich ein mehrkerniges Epithel über die mächtige Bindegewebschicht, die lympho- und leukocyitär durchsetzt ist und hauptsächlich zur Oberfläche hin weitgestellte Gefäße zeigt, die prall mit Erythrocyten ausgefüllt sind. (Abb.8).

48

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur. Es sind keine Transplantatreste mehr nachweisbar. Über das parallel zur Oberfläche ausgerichtete Bindegewebe, das mit Lymphocyten durchsetzt ist und weitgestellte mit Erythrocyten erfüllte Gefäße enthält, hat sich ein mehrschichtiges, keratinhaltiges Epithel gelegt, das von den Seiten herübergewachsen ist.

Die Transplantate sind abgestoßen.

Gruppe B - 24 Stunden - 6 Tage

49

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird vom Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist größtenteils mehrschichtig, enthält Keratin. Im Zentrum ist ein Epitheldefekt. Von dem erhalten gebliebenen Epithel schiebt sich ein an der Spitze einschichtiges, sonst mehrschichtiges Epithel über das Transplantat in Richtung auf den Defekt und hebt die bedeckende eitrige Entzündung ab. Das Bindegewebe ist vermehrt eosin-angefärbt, mit Lympho- und Leukocyten schwach durchsetzt, um die Haare Spaltbildungen. Am Grunde sprossen Fibroblasten und Gefäße aus dem darunter liegenden Granulationsgewebe ein, das lymphocytär infiltriert ist.

50

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Von erhalten gebliebenen Epithelresten schiebt sich ein ein- bis mehrschichtiges Epithel über das Transplantat. Das Bindegewebe ist vermehrt eosin-angefärbt, mit Leukocyten durchsetzt, um die Haare Spaltbildungen. Am Grunde sprossen Fibroblasten und Gefäße ein aus dem darunter liegenden Granulationsgewebe, das lymphocytär infiltriert ist. Auf der einen Seite schiebt sich ein mehrkerniges Epithel über das Transplantat, während auf der anderen Seite das Transplantat unterminiert wird und darüber nekrotisch ist.

Gruppe B - 24 Stunden - 12 Tage

51

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin. Das sehr dünne Bindegewebe ist gefäßreich, schwach mit Lymphocyten durchsetzt, es sind keine Hautanhangsgebilde nachweisbar. Darunter liegt ein reizloses, zellarmes, zur Oberfläche parallel ausgerichtete Bindegewebe.

52

Der Defekt reicht bis in das subcutane Fettgewebe, wird durch

das Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin und Pigment. Das Bindegewebe ist gefäßreich, mit Lymphocyten durchsetzt. Die Hautanhangsgebilde sind gut erhalten. Am Grunde sprossen Fibroblasten ein aus dem darunter liegenden Granulationsgewebe, das sich oberhalb der Fettzellen entwickelt hat und schwach lymphocytär infiltriert ist.

Gruppe B - 24 Stunden - 33 Tage

63 und 64

Der Defekt reicht in Schnitt 63 bis in und bei Präparat 64 bis an die Muskulatur, wird vom Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin und Pigment. Das Bindegewebe ist reizlos, die Haare gut erhalten, nach unten wird es von einer schmalen, neu gebildeten Bindegewebsschicht begrenzt, die sich parallel zur Oberfläche ausgerichtet hat.

Die Transplantate sind erhalten. Nach 6 Tagen zeigt sich eine mäßiggradige Infiltration, die am 12. Tag nicht mehr nachweisbar ist. Ebenso ist Epithel nach 12 Tagen vollständig über das Transplantat gewachsen. Die Transplantate nach 33 Tagen sind vollkommen reizlos.

Gruppe B - 48 Stunden - 6 Tage

53

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird durch zwei Transplantate ausgefüllt. Das I. Transplantat ist zur Hälfte von einem mehrschichtigen Epithel bedeckt, das Keratin enthält. Von diesem Epithel schiebt sich ein an der Spitze einschichtiges Epithel über das restliche Transplantat und hebt die bedeckende eitrige Entzündung ab. Das Bindegewebe ist vermehrt eosinangefärbt, ist mäßiggradig leukocytär infiltriert, um die Haare Spaltbildungen. Das Epithel von Transplantat II ist abgestoßen, die Cutis liegt frei an der Oberfläche, ist vermehrt eosinangefärbt, stark leukocytär infiltriert, um die Haare Spaltbildungen und Leukocytensäume. Zwischen Cutis und dem darunter liegenden Granulationsgewebe,

das mit Lymphocyten durchsetzt ist, hat sich ein breiter Leuko- und Erythrocytensaum geschoben.

54

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Die Hälfte des Epithels ist mehrschichtig, keratinhaltig. Von diesem Epithel und anderen erhalten gebliebenen Epithelresten hat sich ein ein-, zweischichtiges Epithel über das restliche Transplantat geschoben. Das Bindegewebe ist etwas vermehrt eosingefärbt, schwach mit Leukocyten durchsetzt, um die Haare Spaltbildungen. Am Grunde liegt ein Granulationsgewebe, das mit Lympho- und Leukocyten schwach durchsetzt ist.

Gruppe B - 48 Stunden - 12 Tage

55

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird durch das Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin und Pigment. Die sehr dünne Bindegewebsschicht ist schwach mit Lymphocyten durchsetzt, Hautanhangsgebilde sind keine nachweisbar, am Grunde sprossen Fibroblasten ein aus der reizlosen, zellarmen Bindegewebsschicht, die sich parallel zur Oberfläche ausgerichtet hat.

56

ist nicht sicher zu beurteilen.

Gruppe B - 72 Stunden - 6 Tage

57

Der Defekt reicht bis durch die Muskulatur hindurch. An seiner Oberfläche liegt das zum größten Teil vollständig nekrotische Transplantat, das nur an einer Stelle vom Grunde her von einem Granulationsgewebe durchwachsen wird. In diesem Bereich ist das vermehrt eosingefärbte und schütter leukocyitär infiltrierte Bindegewebe des Transplantates von einem mehrschichtigen, nicht pigmentierten Epithel bedeckt.

58

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird von einem Granulationsgewebe, das mäßiggradig lymphocytär infiltriert ist,

ausgefüllt. In der Mitte des Granulationsgewebes findet sich der Rest des Transplantates, der aus einem hyalinen Bindegewebe besteht, das leukocytär infiltriert ist und an der Oberfläche eine Leukocytenansammlung aufweist. Von den Seiten her schiebt sich ein mehrkerniges Epithel über das Granulationsgewebe und unter das Transplantat.

Gruppe B - 72 Stunden - 12 Tage

59

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, wird vom Transplantat ausgefüllt. Das Epithel ist mehrschichtig, enthält Keratin und Pigment. Das transplantierte Bindegewebe ist gefäßreich, mit wenigen Lymphocyten durchsetzt. Am Grunde liegt ein reizloses, zellarmes Bindegewebe, das sich parallel zur Oberfläche ausgerichtet hat.

60

Der Defekt reicht bis in die Muskulatur, das Transplantat ist abgestoßen. Oberfläche von Leukocyten bedeckt, die vermehrt eosingefärbte Cutisreste umgeben. Von den Seiten schiebt sich ein mehrkerniges Epithel über das mächtige Granulationsgewebe, das dicht mit Lymphocyten und Leukocyten infiltriert ist.

Gruppe C - 10 und 12 Tage

65a/b (10 Tage), 66a/b, 67a/b (12 Tage)

Die Defekte reichen bis in oder an die Muskulatur. Von den Seiten schiebt sich ein an der Spitze einschichtiges, sonst mehrschichtiges Epithel, das am Rande Keratin enthält, über das Granulationsgewebe, das mit Leuko- und Lymphocyten durchsetzt ist und im Zentrum frei an der Oberfläche liegt und von einer eitrigen Entzündung bedeckt ist.

Histologie der Homoiotransplantate

Gruppe A 24

Tier- Nr.	Epithel		Corium		Infiltration lymph. leukoc.	Infiltration lymph. leukoc.	Granulationsgewebe
	"norm." degeneriert	abge- stoßen eosin- gef.	hyal. Binde- gewebsreste	Haare			
1	+	+		+	+	+	
2	+				+	+	
3	+	+		+	+	+	+
4	+	+		+	+	+	
5	+	+		+	+	+	
6	+	+		+	+	+	+
7		+		+	+	+	
8	+	+		+	++	+	
9	+	+			+	+	
10		+	+		+++	++	
11					+	+	
12	+			+	+	+	
13	+				++	+	
14	+	+			+++	+	
15	+				+	+	
16	+				+	+	

Tier- Nr.	Epithel		Corium			Granulationsgewebe		
	"norm." degeneriert	abge- stoßen	vermehrt eosingef.	hyal.Binde- gewebsreste	Haare norm.	Spaltb.	Infiltration lymph. leuk.	Infiltration lymph. leukoc.
17	+		+			+	+	+
18	+		+			+	+	+
19	+		+			+	+	+
20	+		+			+	+	+
21	+		+		+	+	+	+
22		+				++	+	+
23		+					+	+
24		+					+	+
25		+				+	+	++
26		+				++	+	+++
27						+	+	+
28		+				+	+	++
29		+				+	+	+
30		+				+	+	+++
31			+			++	+	++
32			+		+	+++	+	++

Gruppe A 72

Tier-Nr.	Epithel		Corium				Granulationsgewebe		
	"norm." riert	abge- stoßen	vermehrt eosingef.	hyal. Binde- gewebsreste	Haare norm.	Spaltb. lymph. leuk.	Infiltration lymph. leuk.	Infiltration lymph. leuk.	
33	+		+		+	+	+	+	
34		+	+			+	++	++	
35		+	+			+	++	++	
36		+			+	++	++	++	
37	+					+	++	++	
38	+		+		+	++	++	++	
39		+					++	++	
40		+		+			+++	+++	
41	+						+++	+	
42	+		+			+++	+++	+	
43		+						++	
44	+		+			+			
45	-	-	-	-	-	-	-	-	
46		+		+			++	++	
47		+		+			++	++	
48		+					++	++	

Histologie der Autotransplantate

Tier- Nr.	Epithel		Corium			Granulationsgewebe		
	degene- riert	abge- stoßen	vermehr- t eosin- gef.	hyal. Binde- gewebsreste	Haare norm. Spaltb.	Infiltration lymph. leuk.	Infiltration lymph. leuk.	
49	+		+		+	+	++	
50	+		+		+	++	++	
51	+					+		
52	+			+	+	+	+	
53	+		+		+	++	+	
54	+		+		+	+	+	+
55	+					+		
56	-	-	-	-	-	-	-	-
57	+		+			+	+	+
58		+		+		++	++	
59	+				+			
60		+		+		++	++	++

"norm.": stratum corneum größtenteils abgehoben, Epithel mehrschichtig, akanthotisch, Keratin, Pigment.

Infiltration: + schwach, ++ mäßiggradig, +++ stark

(C)

Diskussion

Von den 50 Homoiotransplantaten, die für 1-3 Tage bei +4°C im Empfängerserum aufbewahrt und 6, 8, 10, 12, in zwei Fällen 83 Tage nach der Transplantation exstirpiert wurden, sind 40 histologisch erhalten, 9 abgestoßen und 1 nicht sicher zu beurteilen. Die 9 abgestoßenen Transplantate gliedern sich folgendermaßen auf: 2 gehören dem Versuch an, der über 83 Tage lief, 6 der Gruppe A 72, deren Transplantate 3 Tage im Serum lagen, (davon 3 nach 12 Tagen, 1 nach 10 Tagen, 2 nach 8 Tagen) und 1 der Serie A 24 10 Tage. Dieses letzte Transplantat ist offensichtlich einer Infektion zum Opfer gefallen - die stark eosingefärbten, hyalinisierten Bindegewebsreste sind massenhaft mit Leukocyten durchsetzt.

Die 40 angegangenen Transplantate werden am Grunde von einem verschieden stark infiltrierten Granulationsgewebe begrenzt. Die Zunahme der Infiltration verläuft parallel zur verlängerten Aufbewahrungszeit des Transplantates im Serum und zur Dauer des Transplantationsversuches. Während die Infiltration in den Versuchsreihen A 24 und 48 vorwiegend lymphocytär ist, beteiligen sich in der Gruppe A 72 Lympho- und Leukocyten gleich stark an der Invasion. Die Fibroblasten und Gefäße des Granulationsgewebes sprossen von unten in das Transplantat ein. Das Bindegewebe ist meist vermehrt eosingefärbt, zeigt in der Mehrzahl der Fälle um die Haare Spaltbildungen und teilweise Leukocytensäume. Die normgerechten Ausnahmen in Bezug auf die Eosinfärbbarkeit und den Zustand der Hautanhangsgebilde lassen keine Gesetzmäßigkeit erkennen. Dagegen nimmt die Infiltration des Coriums im selben Maß zu wie die oben erörterte zellige Invasion des Granulationsgewebes. Am 6. und 8. Tag nach der Transplantation sind Lympho- und Leukocyten etwa in gleicher Konzentration vorhanden, später überwiegen die Lymphocyten stark. Die Epidermis ist in 24 Fällen der 40 angegangenen Transplantate mehrschichtig, akantnotisch, enthält Keratin und häufig Pigment, das stratum corneum ist meist abgehoben. Die restlichen 16 Hautstücke weisen Degenerationserscheinungen im

Epithel auf. Diese beginnen entweder oben in der Keratinschicht oder unten in der Basalis. Sie zeigen sich in folgender Weise: stellenweise mangelnde Kernfärbbarkeit des Epithels, Vacuolenbildung, Keratinschicht wird von Leukocyten abgestoßen, oder von erhalten gebliebenen, mehrschichtigen Epithelinseln wachsen ein-, zweischichtige Epithelausläufer über das transplantierte Bindegewebe und haben die bedeckende eitrige Entzündung ab. Auffallend ist, daß hauptsächlich die Transplantate vom 6.-8. Tag nach der Transplantation degeneriertes Epithel haben, während die 10 und 12 Tage alten Hautstücke der Gruppen A 24 und 48 in 12 von 16 Fällen gut erhaltenes Epithel aufweisen. Es könnte sein, daß vorhanden gewesene Defekte der Epidermis innerhalb der längeren Transplantationszeit durch Regenerationsvorgänge ersetzt worden sind. Wie oben schon gesagt, ist das Epithel von 6 Transplantaten der Gruppe A 72 abgestoßen worden; zweimal bereits nach 8 Tagen, einmal nach 10 Tagen und dreimal nach 12 Tagen. Die Serie A 72 10 Tage fällt etwas aus dem Rahmen: nur ein Transplantat ist abgestoßen, die übrigen drei zeigen gut erhaltenes Epithel. Die Thierschläppchen jener drei Versuche sind sehr dünn, besitzen eine nur schmale Coriumsschicht, die keine Hautanhangsgebilde enthält, jedoch stark lymphocytär infiltriert ist. Dieses Ergebnis erhärtet die Tatsache, daß ein Transplantat um so besser angeht, je dünner es ist.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die 32 Homoiohauttransplantate, die für 1 oder 2 Tage im Empfängerserum bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt wurden, bis auf eine Ausnahme angegangen sind. Am 12. Tag nach der Transplantation zeigen sie noch gut erhaltenes Epithel, weisen jedoch parallel zur Dauer der Aufbewahrungs- und Transplantationszeit eine Zunahme der vorwiegend lymphocytären Infiltration des Coriums und des angrenzenden Granulationsgewebes auf. Die 16 Transplantate, die 3 Tage im Empfängerserum lagen, bieten einen deutlich verschlechterten Zustand, sowohl in Bezug auf die Epidermis, als auch auf die Infiltration des Coriums und des Granulationsgewebes.

Die gewonnenen Ergebnisse werden in Vergleich gesetzt zu E.M.SPARROWS Versuchen, die Homoiohauttransplantationen

bei Meerschweinchen durchführte, ohne die Haut vorzubehandeln oder zu konservieren (41). Die nachstehende Tabelle zeigt links den Zustand des Epithels 8 Tage nach der Transplantation ohne Vorbehandlung des Hautstücks nach E.M. SPARROW und ist rechts ergänzt durch die Ergebnisse dieser Arbeit, die ebenfalls vom 8. Tag nach der Transplantation stammen und den angegebenen Konservierungszeiten zuzuordnen sind.

1	+++	++	1 Tag im Empfänger-serum
2	+++	++	
3	+++	+++	
4	++	+++	
5	+	++	2 Tage im Empfänger-serum
6	++	+++	
7	+	+++	
8	0	+++	
9	+	+++	3 Tage im Empfänger-serum
10		+++	
11		0	
12		0	

In der Tabelle bedeutet:

- +++ Epithel vollständig oder nahezu vollständig erhalten
- ++ 25-75% erhalten
- + Spuren erhalten
- 0 kein Epithel erhalten

E.M. SPARROWS histologischen Beobachtungen vom 10. Tag nach der Transplantation lauten wie folgt: das gesamte Epithel ist massenhaft mit Rundzellen infiltriert und jedes lebende Element des Transplantates verfällt dem Untergang. (41). Wenn auch die Transplantate, die 1 Tag im Serum lagen, am 10. Tag nach der Transplantation schwach, die 2 Tage Konservierten mäßiggradig und die 3 Tage Vorbehandelten stark lymphocytär infiltriert sind, so ist ihr Epithel in 8 Fällen gut erhalten, in 3 Transplantaten zeigt es Degenerationerscheinungen und einmal ist es abgestoßen. Die obige Tabelle und der Vergleich der histologischen Ergebnisse vom 10. Tag nach der Transplantation lassen eine Verbesserung des Zustandes der Transplantate erkennen, die im Empfängerserum aufbewahrt worden sind. Zumindest trifft das für die 1 und 2 Tage konservierten Hautstücke zu, denn auch die 12tägigen

Kontrollen enthalten gut erhaltenes Epithel, dagegen sind die 3 Tage vorbehandelten Thierschläppchen am 12. Tag nach der Transplantation abgestoßen.

Es erheben sich zwei Fragen:

Warum gehen die Transplantate, die im Empfänger-serum aufbewahrt wurden, nicht genauso schnell zu Grunde wie unbehandelte Homoiotransplantate?

Warum reagiert der Empfänger auf die länger konservierten Hautstücke heftiger als auf die Transplantate, die nur 1 bzw. 2 Tage im Serum lagen?

Zur besseren Klärung der Probleme wurden Autotransplantate angelegt, die ebenfalls für 1-3 Tage im Eigenserum bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt wurden. Insgesamt sind 14 Autotransplantationsversuche durchgeführt worden. Eine größere Anzahl wurde nicht für nötig befunden, weil in der Literatur Eigenserum als Aufbewahrungsmedium bei niedriger Temperatur akzeptiert wird (27) - die Stoffwechselvorgänge sind auf ein Mindestmaß herabgesetzt, das Eigenserum enthält die nötigen Nährstoffe und schwächt die trotz der niedrigen Temperatur anfallenden sauren Stoffwechselprodukte ab. $+4^{\circ}\text{C}$ hält man für die geeignetste Temperatur. Weitere Unterkühlung führt zur Zerstörung der Zellen, sofern man nicht die Gefriertrocknung anwendet.

Die Autotransplantationsversuche dieser Arbeit ergeben folgenden mikroskopischen Befund: 11 der 14 Autotransplantate sind erhalten, 2, die der Gruppe B 72 6 und 12 Tage angehören, sind abgestoßen und 1 der Serie B 48 12 Tage ist nicht zu beurteilen. Die 6 Tage alten Transplantate aller drei Gruppen zeigen eine vermehrte eosininfärbbarkeit des Bindegewebes und eine schwache oder mäßiggradige leukocytaire Infiltration des Coriums, während die 12 Tage alten Transplantate nur noch schwach mit Lymphocyten durchsetzt sind und normale eosininfärbbarkeit des Bindegewebes aufweisen. Dieses Ergebnis stimmt mit KÖHLEINs Ausführungen über Autotransplantate überein (26). Die Epidermis der 6 tägigen Hautstücke ist stellenweise degeneriert, dagegen werden die 12 und die in zwei Fällen 83 Tage alten Transplantate von mehrschichtigem, gut erhaltenem Epithel bedeckt. Es sieht

wiederum so aus, als wären vorhanden gewesene Defekte des Epithels durch Regenerationsvorgänge gesunder Epidermiszellen ersetzt worden. Bei der nur geringen Anzahl der Autotransplantationsversuche ist es schwer zu beurteilen, ob es sich um einen Zufall handelt, daß ausgerechnet zwei der vier Transplantate zu Grunde gegangen sind, die drei Tage im Eigenserum aufbewahrt wurden. Daß sich Eigenserum bei $+4^{\circ}\text{C}$ als Konservierungsmedium für die Dauer von 1 und 2 Tagen eignet, zeigen die positiven Ergebnisse der Versuchsreihen B 24 und 48. Sollte das Serum am 3. Tage erschöpft sein? Es könnten erstens die Nährstoffe für das Transplantat verbraucht sein und zweitens besteht die Möglichkeit, daß gewisse Stoffwechselprodukte trotz der niedrigen Temperatur entstehen, die auf das aufbewahrte Gewebe eine autolytische Wirkung ausüben (27). KUBANYI schlägt deshalb ja schon vor, das Serum am besten alle drei Tage zu wechseln. Eine weitere Komponente, die sich ungünstig auf eine längere Aufbewahrungszeit auswirken könnte, sind die Keime, die der Haut trotz der Desinfektion anhaften und so das Transplantat während der Konservierung im Serum schädigend beeinflussen können. Eine mikrobiologische Untersuchung des Serums vom 3. Tag ergab kulturell gram-negative Stäbchen der Stämme *Pseudomonas* und *Achromobacter*, außerdem *Staphylococcus albus*, der ein typischer Hautkeim ist. MARRANGONI (29) und andere setzen deshalb dem Serum Antibiotika zu. In dieser Arbeit wurde darauf verzichtet, um ohne Nebenwirkungen den Einfluß von Serum sowohl auf Auto- als auch auf Homoiotransplantate untersuchen zu können. Eine mögliche Infektion mußte dabei mit in Kauf genommen werden. Transplantat Nr. 10 der Gruppe A 24 10 Tage ist gewiß einer solchen zum Opfer gefallen. Es steht zur Diskussion, ob der schädigende Einfluß der Keime ebenfalls die verstärkte Abwehr gegen die Homoiotransplantate, die drei Tage im Serum aufbewahrt wurden, hervorgerufen hat, zumal der Empfänger jetzt mit einer gleich starken lympho- und leukocytären Infiltration des Granulationsgewebes reagiert hat. Auf die 1 und 2 Tage konservierten Transplantate entwickelte sich eine vorwiegend lymphocytäre Infiltration des Granulationsgewebes. Dieser Punkt darf jedoch nicht überbewertet werden, denn für die Homoiotransplantate gilt ebenso wie für die Autotransplantate die

Möglichkeit, daß das Serum am 3. Tag erschöpft ist. Nach MARRANGONI liefert das Empfänger Serum durch sein Fremdeiweiß die nötigen Rohstoffe für die Ernährung des Homoiotransplantates und schwächt mit Hilfe seines Puffersystems die sauren Stoffwechselprodukte ab, die trotz der vita minima entstehen (29). Die Homoiotransplantate bleiben im Empfänger Serum lebensfähig, das zeigen die Transplantationserfolge nach ein- und zweitägiger Konservierung. Es ist jedoch durchaus denkbar, daß das Rohstoff- und Puffersystem am 3. Tag erschöpft, zumal bei den Versuchen nur wenig Serum zur Verfügung stand, das gerade ausreichte, um die Transplantate zu bedecken. Vielleicht sind die drei Transplantate der Gruppe A 72 10 Tage so gut erhalten, weil die Thierschlappchen ausgesprochen dünn waren, das Hautstück deshalb wenig Rohstoffe zur Ernährung brauchte und kaum Stoffwechselprodukte abgegeben hat, so daß die geringe Menge Serum selbst am 3. Tag noch nicht erschöpft war. Ausschlaggebend für die erfolgreiche Transplantation dieser drei schmalen Thierschlappchen sind ferner die günstigeren Ernährungsbedingungen auf dem Empfänger, die während der ersten Tage durch Diffusion erfolgen. Außerdem wird dem Empfänger in den dünnen Hauttransplantaten eine geringere Antigenmenge übertragen, womit das Hauptproblem dieser Arbeit angeschnitten ist.

Man nimmt heute an, daß der Mißerfolg der Homoiohauttransplantation auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion vom verzögerten Typ und auf unspezifischen Entzündungsprozessen beruht (26). Nach Einheilung des Transplantates kommt es deshalb im Schnitt um den 9. Tag wieder zur Abstoßung der Haut. E.M.SPARROWS Versuche über Homoiohauttransplantate beim Meerschweinchen zeigen den genannten Verlauf. Die Ergebnisse dieser Arbeit bringen eine verlängerte Überlebenszeit der Transplantate. 15 der 16 Homoiotransplantate, die den Gruppen A 24 und 48 angehören, sind noch nach 10 und 12 Tagen erhalten. Wenn auch die lymphocytäre Infiltration des Corium und des Granulationsgewebes parallel zur Dauer der Transplantationszeit zunimmt und so eine zukünftige Abstoßung andeutet, so muß sich der Antigengehalt der Homoiotransplantate während der Aufbewahrungszeit im Empfänger Serum vermindert haben. ROSENTHAL (37) und K.-H.HARTMANN (20), die

negative Ergebnisse bei Reimplantation von Meerschweinchen-autotransplantaten nach ein- bis dreitägiger Konservierung in Humanserum erhielten, nehmen an, daß ein Austausch von spezifischen Bestandteilen zwischen Serum und Transplantat stattgefunden hat. Derselbe Prozeß könnte bei den durchgeführten Versuchen zu Grunde liegen: spezifische Bestandteile des Empfängerserums sind per diffusionem in das Homoiotransplantat hinübergewechselt und umgekehrt. Dadurch ist der Individualitätscharakter des Transplantates verändert worden zu Gunsten eines verminderten Antigengehaltes auf den Empfänger. Nach dieser Theorie wäre zu erwarten, daß die drei Tage konservierten Homoiotransplantate den geringsten Antigengehalt besitzen. Die Versuchsergebnisse scheinen dagegen zu sprechen. Jedoch kann nicht entschieden werden, ob die positive Komponente des verminderten Antigengehaltes nicht durch die negativen Einflüsse überlagert wird, die nach dreitägiger Aufbewahrungszeit im Serum in Erscheinung treten: mangelnde Rohstoffe zur Ernährung des Transplantates, Erschöpfung des Puffersystems für die anfallenden Stoffwechselprodukte, vermehrte Keimzahl des Serum. Es wäre deshalb gut, das Serum täglich zu wechseln, um so beurteilen zu können, ob sich der Antigengehalt des Homoiotransplantates nach längerer Vorbehandlung im Empfängerserum stärker vermindert; vorausgesetzt, die Vermutung trifft zu, daß spezifische Bestandteile zwischen Empfängerserum und Transplantat während der Konservierungszeit ausgetauscht werden.

(D)

Zusammenfassung

Es wird über den Einfluß von Blutserum des Empfängertieres auf Homoiotransplantate bei Meerschweinchen berichtet.

Die Homoiotransplantate wurden für 24, 48 und 72 Stunden bei $+4^{\circ}\text{C}$ im Empfängerserum aufbewahrt. 40 der 50 Transplantate sind eingeheilt, 9 wurden abgestoßen und 1 ist nicht zu beurteilen.

Zur Kontrolle wurden Autotransplantate im Eigenserum für 1-3 Tage bei +4⁰C konserviert. Von den 14 Autotransplantaten konnten 11 zur Einheilung gebracht werden, 2 wurden abgestoßen und 1 ist nicht zu beurteilen.

Bildtafel 1

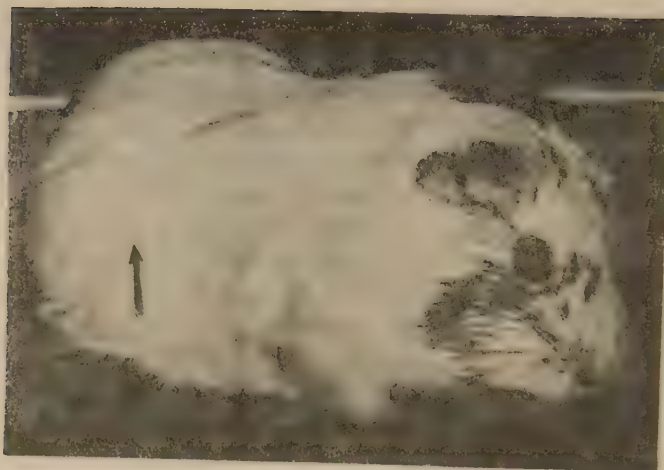


Abb.1

Versuch Nr.64: Autotransplantat, 1 Tag im Serum, 83 Tage am Tier, siehe Pfeilc an der rechten Flanke

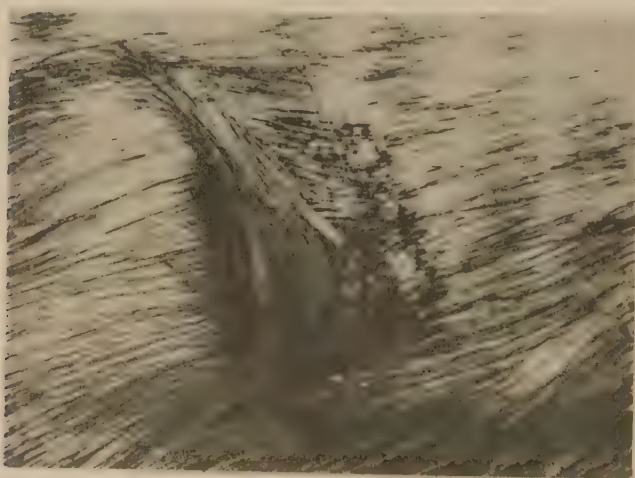


Abb.2

Vergrößerung aus der rechten Flanke des Meerschweinchens der Abb.1. Haare des Transplantates stehen im Winkel von rd. 90° zur normalen Verlaufsrichtung der Haare

Bildtafel II



Abb.3

Histologie zu Versuch Nr. 64: Übergang vom reizlos eingeeheilten Autotransplantat (rechts) zur benachbarten Haut (links). Am Grunde parallel zur Oberfläche au sgerichtetes, reizloses Bindegewebe.



Abb.4

Versuch Nr.7: Homoiotransplantat 1 Tag im Serum, 8 Tage am Tier, Epidermis mehrschichtig, hyperplastisch, Bindegewebe schwach leukocytär infiltriert, Hautanhangsgebilde gut erhalten, schmale Granulationsgewebsschicht

Bildtafel III

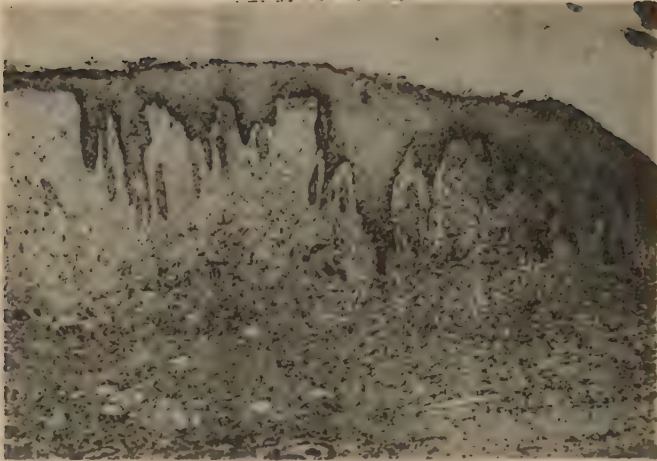


Abb. 5

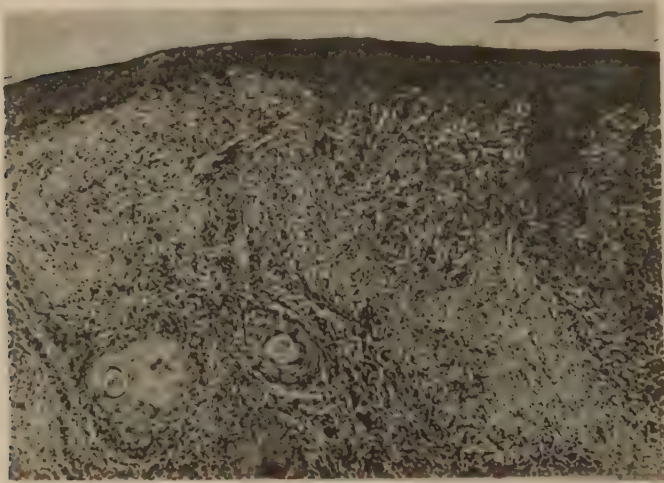


Abb. 6

Versuche Nr. 22 (Abb. 5) und Nr. 32 (Abb. 6): Homoiotransplantate 2 Tage im Serum, 8 und 12 Tage am Tier, Epithel mehrschichtig, akantrotisch, Bindegewebe in Nr. 22 mäßiggradig, in Nr. 32 stark lymphocytär infiltriert. Am Grunde sprossen Fibroblasten ein aus dem Granulationsgewebe, das in Nr. 22 schwach und in 32 mäßiggradig mit Lymphocyten durchsetzt ist.

Bildtafel IV



Abb.7

Versuch Nr.38: Homoiotransplantat 3 Tage im Serum, 8 Tage am Tier, Epithel mehrschichtig, akantnotisch, gute Kernfärbbarkeit, mäßiggradige lympho- und leukocytäre Infiltration des Bindegewebes. Um die Haare und am Grunde zahlreiche Spaltbildungen, Granulationsgewebe mäßiggradig mit Lymphocyten durchsetzt.

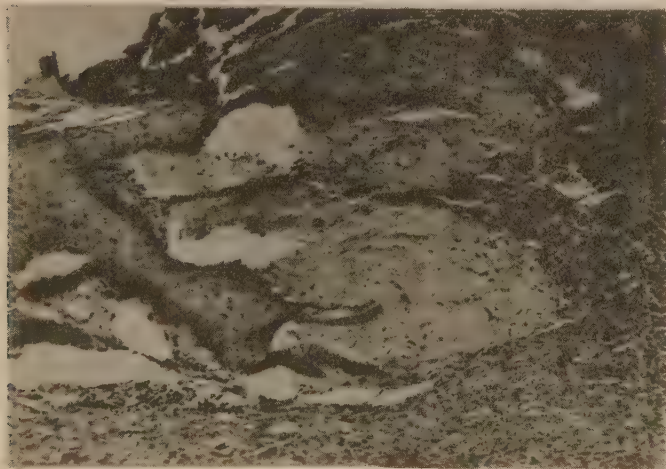


Abb.8

Versuch Nr.47: Homoiotransplantat 3 Tage im Serum, 12 Tage am Tier, Transplantat abgestoßen, hyalinverquollene Bindegewebsreste werden von der breiten stark lympho- und leukocytär infiltrierten Granulationsgewebsschicht umgeben; darüber schiebt sich von den Seiten mehrkerniges Epithel, an der Oberfläche bedeckende eitrige Entzündung.

L i t e r a t u r

- 1) Allgöwer, M.; Blocker, T.G., VIABILITY OF SKIN IN RELATION TO VARIOUS METHODS OF STORAGE, Tex.Rep.Biol.and Med. 10, 3 (1952).
- 2) Andina, F., Die freien Haut-Transplantationen, einschließ-
lich der Frage der Homoio-Transplantation, Ergeb.
d.Chir. und Orth.38, 177 (1953).
- 3) Andina, F., Biologie der Transplantation in Forschung und
Klinik, Deutsche Zeitschr.für Chir.292, 783 (1959).
- 4) Andina, F., Autoantikörperbildung gegen Hauttransplantate,
Zentralbl.für Chir. II, 2102 (1961).
- 5) Bauer, K.H., Homoiotransplantation von Epidermis bei ein-
eigen Zwillingen, Bruns' Beitr.Klin.Chir.141,442
(1927).
- 6) Binhold, J., Über homoioplastische Transplantationen
menschlicher Haut unter besonderer Berücksichti-
gung der Blutmerkmale, Deutsche Zeitschr.für Chir.
252,183 (1939).
- 7) Boernstein, K., Über Gewebezüchtung menschlicher Haut,
Klin.Wsch.9,1119 (1930).
- 8) Bücherl, E.S., Allgemeine Problematik und derzeitiger
Stand der Organtransplantation, Langeb.Arch.f.
Klin.Chir. 306,I,5 (1964).
- 9) Burdass, W., Zur Konservierung der menschlichen Haut,
Deutsche Zeitschr.f.Chir. 292,810 (1959).
- 10) Dogo, G., BEHAVIOR OF HIBERNATED HUMAN SKIN TISSUES,
Ann. NY acad. Sciences 99,907 (1962).
- 11) Flatt, A., OBSERVATIONS ON THE GROWTH OF REFRIGERATED
SKIN GRAFTS, Brit.Plast.Surg. 3,28 (1950).
- 12) Flemming, F.; Arnold, K., Untersuchungen zu Fragen der
Blutgruppenserologie nach homoioplastischen Trans-
plantationen, Deutsche Zeitschr.f.Chir.299,402(1962).
- 13) Fowler, R., ACQUIRED PARTIAL TOLERANCE TO HOMOLOGOUS SKIN
GRAFTS IN THE HUMAN INFANT AT BIRTH, Ann. NY Acad.
Sciences 87,403 (1960).
- 14) Gemählich, M., Ein neues Prinzip zur Verlängerung der
Überlebensdauer von Haut-Homoiotransplantaten,
Bruns' Beitr. zur Klin.Chir.210,2,245 (1965).

- 15) Giedon,A.; Scheidegger,J.J., Kongenitale Immunparese bei Fehlen spezifischer β_2 -Globuline und quantitativ normalen γ -Globulinen, *Helv.paed, Acta* 12,241 (1957).
- 16) Gillette,R.; Findley,B.S., A SIMPLE TECHNIQUE FOR STUDYING THE EFFECTS OF CULTIVATION IN VITRO ON SKIN GRAFTS, *Plast.reconstr.Surg.* 22,124 (1958).
- 17) Gillette,R.; Findley,B.S.; Conway,H., OBSERVATIONS ON THE MAINTENANCE OF SKIN GRAFTS IN VITRO I. NUTRITIONAL REQUIREMENTS OF MOUS AURICULAR SKIN, *Plast. reconstr.Surg.* 26, 112 (1960).
- 18) Grunert,H.H., Transplantation vorwiegend physikalisch-chemisch betrachtet, *Zbl. f.Chir. II*, 1979 (1961).
- 19) Hanks, ; Wallace, ., RELATION OF OXYGEN AND TEMPERATURE IN THE PRESERVATION OF TISSUES BY REFRIGERATION, *Exp. Biol. and Med.* 77, 196 (1949).
- 20) Hartmann, K.H., Versuche zur Reimplantation unterkühlter Meerschweinchenhaut *Lang.Diss.Marburg* 1965.
- 21) Jaffe,R., Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere, Berlin 1931.
- 22) Jaffe,R.; Cohrs,P.; Meesen,H., Pathologie der Laboratoriumstiere, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1958.
- 23) Jung,S., Zucht und Haltung der wichtigsten Laboratoriumsversuchtiere, Jena 1958.
- 24) Kaspar,F.; Bücherl,E.S., Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Transplantationstoleranz nach Erst- und Zweittransplantation von Haut, *Bruns' Beitr.z.Klin.Chir.* 210, 2,162 (1965).
- 25) Kelly,W.D., AN INVESTIGATION OF HODGKIN'S DISEASE WITH RESPECT TO THE PROBLEM OF HOMOTRANSPLANTATION, *Ann. NY Acad.Sciences* 87, 187 (1960).
- 26) Köhnlein,H.E., Die Möglichkeiten der Homoio-, Hetero- und Allotransplantation bei der Behandlung der Schwerstverbrannten, *Hefte zur Unfallheilkunde* 80 (1965).
- 27) Kubanyi,E., Über provisorische Aufbewahrung der zu transplantierenden Gewebe (Versuche mit überlebendem Gewebe), *Arch.f.Klin.Chir.* 161, 502 (1930).
- 28) Lexer,E., Die freien Transplantationen, Stuttgart 1919.

- 29) Marrangoni, M.D., AN EXPERIMENTAL STUDY ON REFRIGERATED SKIN GRAFTS STORED IN TEN PER CENT HOMOLOGOUS SERUM, *Plast.reconstr.Surg.* 6,425 (1951).
- 30) Masse, L. und Cl.; Chassaigne, J.P., Über homologe Hauttransplantationen, *Zbl.f.Chir.II*, 2102 (1961).
- 31) Madrer, G.; Daunegger, M., Transplantationen bei der primären Wundversorgung, *Med.Klin.* 58,808 (1963), I.
- 32) Medawar, P.B., BIOLOGICAL PROBLEMS OF GRAFTING - A SYMPOSIUM, Blackwell - Scientific Publications Oxford 1959.
- 33) Medawar, P.B., Biologische Probleme bei Homoiotransplantationen, *Zbl.f.Chir.II*, 2101 (1961).
- 34) Pierer, ., Zur Indikation und Problematik der Homoiotransplantation von Haut, *Zbl.f.Chir.I*, 1042 (1959)
- 35) Pinkus, H., Über Gewebekulturen menschlicher Epidermis, ein Beitrag zur Anatomie der Haut, *Arch.Derm.Syph.* (Berlin), 165, 53 (1932).
- 36) Rill, A., Zum Problem der Homoiotransplantation, *Zbl.f.Chir.II*, 2069 (1959).
- 37) Rosenthal, E., Auto- und Homoiotransplantationen unterkühlter und konservierter Thierschläppchen von Meerschweinchen *Lang.Diss.* Marburg 1965.
- 38) Scheiffarth, F., Immunpathologische Probleme bei der Organtransplantation, *Deutsche Med.Wsch.* 86, Jahrg.2, 1329 (1961).
- 39) Scheiffarth, F., Die Transplantationsimmunität (Forschungsergebnisse und klinische Konsequenz), *Med. Welt* 2, 1874 (1962).
- 40) Schmidt, H., Über die Immunologie bei der Transplantation, *Deutsche Zeitschr.f.Chir.* 292,800 (1959).
- 41) Sparrow, E.M., THE BEHAVIOR OF SKIN AUTOGRAFTS AND SKIN HOMOGRAFTS IN THE GUINEA PIG, WITH SPECIAL REFERENCE TO THE EFFECTS OF CORTISONE ACETATE AND ASCORBIC ACID ON THE HOMOGRAFTS REACTION, *J.of Ind.*, Vol. 9, 101 (1953).
- 42) Stark, R.B.; Dwyer, H., THE ENHANCEMENT OF HOMOGRAFTS OF SKIN IN THE ADULT RABBIT USING ELEMENTS OF HOMOLOGOUS WHOLE BLOOD, *Surg.* 46,277 (1959).
- 43) Terasa i, P.I., ANTIBODY RESPONSE TO HOMOGRAFTS *J.of Imm.*, Juliheft, 39 (1961).

- 44) Vanni, G., AUTO- AND HOMOTRANSPLANTATIONS OF SKIN PRESERVED AT LOW TEMPERATURE, *Plast.reconstr.Surg.* 6, 161 (1950).
- 45) Webster, J.B., REFRIGERATED SKIN GRAFTS, *Ann.Surg.* 120, 431 (1944).
- 46) Young, L.T.J.M., STORED SKIN HOMOGRAFTS IN EXTENSIVELY BURNED PATIENTS, *Archives of Surg.* 80, 208 (1960).
- 47) Zwicker, M., Über autoplastische Hauttransplantationen im Tierversuch, *Bruns' Beitr. z.Klin.Chir.* 198, 438 (1959).

Herrn Professor Dr. S t r e i c h e r möchte ich an dieser Stelle recht herzlich danken für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. H u p e von der Marburger Chirurgischen Klinik, der mir in Fragen der Histologie entscheidende Hilfe leistete.

Nicht vergessen möchte ich Herrn A u g u s t a t und Herrn Z i m m e r , cand.iur., denen ich eine gute Operationsassistentz verdanke.

Am 26.4.1941 wurde ich als zweite Tochter des Bundesbahnberrats Fritz Knickenberg und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Hilgert in Duisburg geboren. In Hamm i. Westf. besuchte ich von 1948 bis 1952 die Grundschule, anschließend bis Weihnachten 1953 ein Neusprachliches Mädchengymnasium. Vom 10.1.1954 an war ich Schülerin des Gymnasiums "Engelsburg" in Kassel, wo ich am 28.2.1961 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1961 begann ich mein Medizinstudium an der Philipps-Universität in Marburg. Ich bestand hier am 8.3.1962 die naturwissenschaftliche und am 1.8.1963 die ärztliche Vorprüfung. Im Wintersemester 1963/64 studierte ich in Freiburg an der Albert-Ludwig-Universität. Vom Sommersemester 1964 an setzte ich mein Medizinstudium in Marburg an der Philipps-Universität fort und habe am 8.3.1967 das Staatsexamen bestanden.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Marburg:

Amon Brück Bücher Dimroth Drawert Golenhofen
Hensel Hildebrandt Hohorst Klingenberg Mehr Mattes
Niessing Petry Schultze Seidel Spiegelberg Walcher
Wendt

in Freiburg:

Bätzner Haas Hörder Klöss Krautwald Mey Schubothé
Steim Wöhler Zollinger

in Marburg:

Beckmann Berendes Bommer Braun-Falco Buchholz Dölle
Ehrhardt Franke Gedigk Hamm Hess Heuser Hildebrandt
Hornung Jacob Knauff Lang Linneweh Lübbers Mann
Martini Marx du Mesnil de Rochemont Neubauer Poetschke
Rohen Salfeld Sauer Schiff Schleyer Schmid Schwaiger
Siegert Siess Stender Straub Streicher Wörterle

